

Tema
Immunsjekkpunkthemmere
s. 32

Tema røyking
s. 76

Cisplatin-sommeren
s. 108

onko nytt

Medlemsblad for Norsk onkologisk forening 2 • 2015

Årgang 13



Annonse

Medlemsblad for Norsk onkologisk forening



REDAKTØR
Stephanie B. Geisler,
Spesialist i onkologi, Bærum Sykehus
T: 48045098 / stephanie.b.geisler@gmail.com

René van Helvoirt
Spesialit i onkologi, Sørlandet sykehus
rene.helvoirt@sshf.no

Eva Hofsl
Spesialist i onkologi, overlege St. Olavs Hospital,
førstemanuensis NTNU
eva.hofsl@stolav.no / eva.hofsl@ntnu.no

REDAKSJONSMEDLEMMER
Gabor Liposits
gabor.liposits@gmail.com

Kaveh Halland Rashidi
T: 980 74 33 I
kaveh.hallan.rashidi@legeforeningen.no

STYRET I NORSK ONKOLOGISK FORENING
Stein Sundstrøm, leder St. Olavs hospital (Helse Midt)
Anne Turid Bjørnevik, Haukeland, HUS (Helse Vest)
Arne Berg, Drammen (Helse Sørøst)
Stein Sundstrøm, St. Olavs hospital (Helse Midt)
Thomas Kilvær, UNN (Helse Nord)
Andreas Stensvold, OUS (Helse Sørøst)

SPELALITETSKOMITÉEN I ONKOLOGI
Ingvild Mjaaland, SUS
Jarle Karlsen, St. Olavs hospital
Stein Kvaløy, OUS
Olav Yri, AHUS
Line Sagerup Bjordal, (YLF representant) SUS

ÆRESMEDLEMMER
Prof. Herman Høst
Prof. Sophie Dorothea Fosså
Prof. Olav Dahl
Prof. Olbjørn Klepp
Prof. Stein Olav Kvaløy
Prof. Erik Wist
Prof. Øyvind Bruland

Norsk onkologisk forening ble stiftet i 1986
Antall medlemmer: 466

Innlegg bes sendt elektronisk i word-format
til Stephanie Geisler

LAYOUT, PRODUKSJON OG ANNONSESALG
DRD DM, Reklame & Design AS
Pilestredet 75D, 0354 Oslo
post@dmd.no
Tlf. 22 59 90 97

Innhold

Redaktørens spalte	5
Lederen har ordet	7
Brev fra NOF styret	8
Leder av OF, Innlegg til Onkorytt	9

Klinikk	
Praktisk stråleterapi: Kompensasjon for pauser i strålebehandlingsserier	10
Focus on Performance Status	12
ECOG funksjonsstatus - begrenset klinisk verdi hos eldre kreftpasienter	16
The Interactive Performance Status Program	17
Nytt frå Norsk lungekreftgruppe (NLCC)	18
Nytt fra Norsk forening for palliativ medisin	22
Nytt fra Norsk nevroendokrin tumorgruppe (NNTG)	23
Nytt fra "hode/hals-kreft gruppen"	26
Nytt fra Norsk Nevro-Onkologisk Interessegruppe	28
Immunologiske sjekkpunkthemmere - en snart utdatert oversikt	32
Den første PDI-hemmer i avansert melanom og ikke-småcellet lungekreft av typen plateepitel	48

Forskning, disputas og priser	
Current Status of Tumor Treating Fields (TTF) Therapy for Glioblastoma	56
Alternerende elektriske felter - standard ved primærbehandling av glioblastom?	64
Kong Olav den Vs Kreftforskningspris	65
Vinneren av Onkologisk Forum Ung Forsker pris 2015	68
Æresmedlemmer NOF 2015	69
Årets Onkolog 2015	70
Doktorgrader	71

Fokus på røyking	
Røyking dreper!	76
Røyking hos kreftpasienter	78
Røykeslutt ved kreftsykdom og kreftbehandling - en oversikt over tilgjengelige hjelpemidler	86

Reisebrev og intervju	
En million åretak	90
Mestringskurs i Hålandsdalen	92
International Year of Light 2015 and PDT (Photodynamic therapy)	96
Lawrence H. Einhorn og cisplatin	101
Intervju med Halfdan Sørbye	104
«Cisplatin-sommeren» ved Radiumhospitalet 1978	108

Forsidebildet: "Seilbåtene"
Tatt av: Jürgen Geisler.

Kjære kolleger!

For oss i redaksjonen er den viktigste nyheten at vi har fått to nye medlemmer: Gabor Liposits og Kaveh Halland Rashidi. Med fem medlemmer står vi styrket og håper å kunne presentere Onkonytt med interessant innhold også i 2016. Les mer om vår nye kollegaer til høyre.

Innen onkologi er det selvsagt fokus på behandlingsmuligheter, men som onkologer har vi også et ansvar for å forebygge kreft og bidra til å optimere behandlingsresultater. Røyking anses fortsatt som den viktigste risikofaktoren og studier påviser sammenheng mellom røyking og dårligere effekt av onkologisk behandling. I dette heftet belyses problemstilling fra flere sider.

Rett før Onkonytt gikk i trykk kom beskjeden om at Besluttningsforum tillater bruken av PD-1 hemmerne Nivolumab = Opdivo og Pembrolizumab = Keytruda for pasienter med avansert malignt melanom. På dette tidspunktet har begge produktene hatt markedsføringstillatelse i Norge i flere måneder. Problematikken rundt forsinket tilgang til nye medikamenter for norske pasienter er så viktig at alle onkologer bør innta ett standpunkt til denne. NOF sitt styret har forfattet et brev med viktige innspill til Legeforeningen og dere kan finne brevet på side 8.

I tillegg har redaksjonen henvendt seg til produsentene av begge produktene, men det var bare mulig for ett av firmaene å skrive ett innlegg på bakgrunn av firma-intern regelverk. Vi har dog vært så heldig å få et oversiktsinnlegg av lege Elin Aamdal om immunterapi og status innen de ulike kreftformene, et innlegg vi tror mange av våre lesere synes vil være nyttig.

Samspill mellom leger og legemiddel-industrien blir vanskeligere for hvert år som går. Både firma- interne og nasjonale regler endres uten at dette kommuniseres tydelig. For oss i redaksjonen er det et tankekors at Legemiddelindustriens bransjeorganisasjon (LMI) nylig har avslått konseptgodkjenning for OnkoLIS 2016. LMI vil ikke akseptere at møtet er fullfinansiert, det vil si at de

ikke godtar at de økonomiske bidragene fra de 10 deltagende legemiddelfirmaene, også dekker reise- og hotellkostnadene for LiS-ene. LMI refererer til regelverket angående dette som er gjeldene fra 2014. Dette er en meget trist situasjon. Antall deltagere vil uten tvil synke hvis enten LiS-ene må betale for dette selv, eller hvis avdelingene må betale dette fra sitt reisebudsjett. NOF styret har hatt et møte med LMI's styre like i forkanten av Onkologisk Forum hvor dette ble tatt opp, men det har per i dag (05. des.) ikke kommet tilbakemelding fra LMI ennå. Uansett utfallet, har NOF styret heldigvis sagt at de kommer til å betale for reise- og hotellkostnadene hvis LMI holder fast til sitt nei, slik at OnkoLiS 2016 kan finne sted som planlagt. En i våre øyne merkelig firkantet holdning hos LMI om et nøye forberedt fagmøte som OnkoLIS, med uavhengig programkomite og relevant innhold. Dette kan gjøre uoprettelig skade på et allerede anstrengt forhold mellom leger og legemiddelindustrien.

Hvor viktig raskt tilgang til revolusjonerende medikamenter er settes i perspektiv gjennom bidraget om Cisplatin. Det er snart 40 år siden cisplatin revolusjonerte behandlingen av testikkelkreft, og helt sentralt i denne prosessen stod professor Einhorn. I dette heftet finner dere et innlegg om «cisplatin sommeren», ført i pennen på en fortreffelig måte av kollega og professor Olbjørn Klepp, som selv opplevde cisplatin revolusjonen som lege ved Radiumhospitalet. Professor Einhorns besøk i Norge tidligere i år blir også presentert.

Redaksjonen har som tidligere nevnt, et ønske om å presentere hva som rører seg i de ulike nasjonale faggruppene, og i dette nummeret har turen kommet til faggruppen for nevroendokrine svulster (NNTG), ØNH, lunge (NLCG), palliasjon (NFPM) og nevroonkologi (NNOIG). Vi håper på at de andre faggruppene blir inspirert og bidra med innlegg til OnkoNytt i 2016.

Med dette ønsker vi i redaksjonen alle våre lesere godt nytt år!



Stephanie Geisler



René van Helvoirt



Eva Hofsl



Gabor Liposits, født i 1982, studerte ved Universitet i Pécs i Ungarn, student medarbeider ved Onkologisk Avdeling Universitetssykehuset i Pécs fra 2003. Cand. med. i 2006, spesialist i radioterapi/ onkologi i 2011. Fra 2012 til 2014 arbeidet jeg i Danmark, ved Onkologisk Avdeling, Hospitalenheden Vest.

Jeg har valgt å flytte til utlandet for å bli kjent med hvordan onkologien fungerer i andre land. Mange av vennene mine og tidligere kolleger jobber i utlandet, spredt i Europa, og det er veldig interessant å høre om ulike daglige rutiner og praksis i ulike land, til tross for, at de fleste retningslinjer er basert på stort sett den samme litteratur og internasjonale guidelines, men den daglige rutinen kan være veldig forskjellig.

I februar 2014 flyttet jeg til Norge på grunn av familien, og jobbet ved Kreftavdelingen Helse Møre og Romsdal, Molde sykehus, t.o.m. oktober 2015. Jeg begynte ved Haukeland Universitetssjukehus i november i år.

Jeg har bred interesse innen medisinsk onkologi, geriatrik onkologi, palliasjon og forskning. Medlem av bl. a. ASCO, ESMO, SIOG, EUSOMA.



Kaveh Halland Rashidi. Jeg studerte medisin ved Universitetet i Oslo. Jeg jobber nå som medisinsk redaktør i Tidsskrift for Den norske legeforeningen, i tillegg til klinisk arbeid på Asker og Bærum Legevakt. Fra tidligere har jeg helsebyråkratisk, onkologisk erfaring fra min stilling som prosjektleder i Kreftforeningen. I tillegg til interesse for samfunnsmedisin og onkologi har jeg bred allmennmedisinsk erfaring fra tidligere. Jeg har jobbet som allmennlege i Oslo og i Arendal, og jobbet på sykehus i Oslo, Arendal og Molde.

Jeg vil bidra til redaksjonen i Onkonytt med redaksjonell kunnskap og erfaring, i tillegg til å se på onkologi i Norge på systemnivå.

Annonse

Lederen har ordet

Kjære kollega!

Onkologien opplever et paradigmeskifte. Fra å være en teoretisk behandlingsmulighet i mange år, har immunterapien nå funnet sin plass i kreftbehandlingen. Gjennombruddet for PD 1 hemmerne kom i 2015. Immunterapi betegnes nå som kreftbehandlingens 5. søyle, etter kirurgi, kjemoterapi/cytostatika, strålebehandling og presisjonsmedisin (eller målrettet behandling). Det er nå publisert fase III data på effekt av PD 1 hemmerne ved melanom, lunge- blære- og nyrekreft. Det tiltalende med PD 1 hemmerne er lite bivirkninger. De tåles godt, selv hos tidligere tungt behandlede pasienter. Alle klinikere er enige om at disse stoffer må tas i bruk. Pris fastsettingen er imidlertid høy og har gjort at offentlig finansiert helsevesen har vansker med å innføre disse nyvinningene tidlig. Gjennom de siste 3 år har man utviklet et system i Norge med kost-nytte vurdering av nye legemidler før man sier ja til bruk, gjennom opprettelsen av Bestiller- og Brukerforum. Statens Legemiddelverk står for beregning av kostnadseffektivitet. De tidligere historier om ipilimumab i 2012-13 og pertuzumab i 2014-15 har vist at det tar tid å gjøre disse kostnadsberegningene. Etter årets ASCO, der dataene for PD1 ved melanom og lunge ble presentert, fryktet vi derfor et langt «vindu» før godkjenning i Norge.

Men desto gledeligere er at man i november 2015 fikk godkjenning for begge de to aktuelle PD 1 hemmerne ved melanom, mindre enn et halvt år fra markedstillatelse. Dette etter prisforhandlinger med de ulike farmasøytiske firmaer, med innrømmelse av en betydelig rabatt. Hvor stor vet vi ikke, men i alle fall så stor at stoffene er vurdert kostnadseffektive. Beslutningsforum og SLV skal honoreres for raskere og mer åpen prosess nå enn tidligere. Det er legitimt å ha en grundig kostnadsanalyse før disse

nye kreftlegemidlene implementeres, da utgiftene er betydelige. Norge er alene i Skandinavia om et system for løpende kostnadsvurdering av nye kreftlegemidler. Verken Danmark eller Sverige har samme system, de ser nå til Norge for mulig å adaptere vårt system. Og det viser at Beslutningsforum har sin berettigelse.

NOF har vært tydelige på at «vinduet» fra fase III data og godkjenning i EMA med markedsføringstillatelse foreligger ikke må bli for langt. Dersom det skjer er det etisk utfordrende. NOF mener en form for raskere beslutning eller mellomfinansiering før vurderingene i Beslutningsforum foreligger, bør på plass for å ivareta de pasienter som progredierer i tidsvinduet og som dermed ikke blir tilbudt behandling. For NOF har Legeforeningen sentralt vært helt tyst i denne prosessen og vi etterspør Legeforeningens deltagelse i debatten. Til Legeforeningens Landsstyremøte i 2016 har vi derfor meldt inn dette som tema for helsepolitisk debatt, med forslag om hvordan en eventuell mellomfinansiering-løsning kan tenkes (se egen sak i dette OnkoNytt).

NOF er advokat for at pasienter i Norge skal få rask tilgang til nye viktige kreftlegemidler. Det er også budskapet fra sentrale helsepolitikere i Norge inkludert helseministeren. Vi ønsker ikke et privatisert og egetfinansiert tilbud. Vi må derfor håpe at politikerne lever opp til sine utsagn, at en mellomløsning kan komme på plass, og at systemet med kost-nytte vurdering og Beslutningsforum får de ressurser de trenger for å kunne effektivt fortløpende raske prosesser og avgjørelser.

*Med hilsen
Stein Sundstrøm
Leder Norsk Onkologisk Forening*



Brev fra NOF styret til Legeforeningen

Alternativt forslag fra Norsk Onkologisk Forening (NOF) om vinkling på den helsepolitiske debatt; fokus på ”Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten”.

Av Stein Sundstrøm (leder), Andreas Stensvold, Anne Turid Bjørnevik, Arne Stenrud Berg og Thomas Kilvær

”Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten” har fått en sentral rolle i utviklingen av det offentlige helsevesen. Et omfattende og inngripende system vil naturligvis måtte gjennomgå stadige endringer for å ivareta sitt mandat til beste for befolkningen. Dette krever kritisk og konstruktivt søkelys fra ulike aktører som kan belyse konsekvensene fra en annen side enn myndighetene. Legeforeningen bør ha tydelige holdninger når det fremkommer svakheter og må bidra som premissleverandør for diskusjoner i grenseland mellom medisin, juss, politikk og etikk.

Nye innovative legemidler mot kreft prises høyt og finansiering av disse er en utfordring for et offentlig finansiert helsevesen. De samme problemstillinger ser vi innen andre fagområder som infeksjonsmedisin, nevrologi og immunologi. NOF anerkjenner myndighetenes behov for kostnadskontroll og at profesjonaliserte forhandlinger med ulike aktører bidrar til lavere priser. Vi er imidlertid opptatt av at hensynet til enkeltpasienter ikke reduseres mer enn nødvendig.

Behov for midlertidige løsninger
Medikamenter som finansieres gjennom helseforetakene kan ifølge Beslutningsforum for nye metoder ikke brukes av det offentlige før godkjenning er gitt. Det er flere eksempler på at denne prosessen har tatt lang tid. Årsaken synes å være betinget av tidkrevende helseøkonomiske vurderinger og prisforhandlinger mellom

myndigheter og farmasøytisk industri. Konsekvensene av et langt tidsvindu, fra et medikament får markedsføringstillatelse og er tilgjengelig for salg i Norge, til offentlige sykehus får lov til å ta de i bruk, blir spesielt tydelig ved alvorlig kreftsykdom. Pasientene har ikke tid til å vente på behandling i det offentlige, fordi de risiker alvorlig forverring eller død i ventetiden. Legemiddelselskapene og myndighetenes manglende evne til å finne midlertidige løsninger i forhandlingsperioden, får store konsekvenser for enkeltpasienter, men også for samfunnsutviklingen: I løpet av 2015 har vi i Norge sett konturer av en to-delt kreftbehandlingen hvor personlig økonomi, forsikringsordninger og bosted har blitt avgjørende for om pasienter kan benytte seg av optimal evidensbasert medisin.

NOF mener at legemiddelselskapene og myndighetene må ha et felles ansvar for å finne frem til ordninger som sikrer kreftpasienter ferrest mulig begrensninger i tilgang på legemidler med dokumentert bedre effekt enn aktuell standardbehandling.

Flere ulike finansieringsmodeller kan gjøre nye og dyre medikamenter tilgjengelig i tiden fra markedsføringstillatelse og til beslutning om bruk er tatt. I debatten rundt Beslutningsforum har både ”pay for performance” og begrenset pris i forhandlingsperioden blitt nevnt. Vi foreslår en modell hvor legemiddelfirma stiller aktuelle medikament til rådighet for kostpris i en tidsbegrenset forhandlingsperiode og hvor staten garanterer etterbetaling av mellomlegget mellom kostpris og avtalepris om forhandlingene blir suksessfulle. I et slikt system bør det ligge inne en klausul om at forhandlingsperioden kan forlenges ved gjensidig avtale. En annen nødvendig

forutsetning må være at pasienter som har fått behandling i ventetiden og har respons, garanteres videre behandling - også i situasjoner hvor det blir varig brudd i forhandlingene. Vi tror et slikt system vil skape sterke insentiv for enighet mellom legemiddelfirma og myndigheter.

Prioritering i det offentlige er et politisk ansvar
Beslutning om bruk av nye og kostbare metoder er gjennom ordningen ”Beslutningsforum for nye metoder” delegert til sykehusenes øverste administrative ledere. Et underliggende premiss er at bruk skal skje innenfor eksisterende budsjettrammer. Dette gjør at regionsdirektørene i helseforetakene sitter i en dobbeltrolle ved at de har overordnet budsjettansvar for sykehusene. Behov for kostnadskontroll kan føre til at nytteverdien av å innføre nye metoder nedtones og at beslutningene unndras demokratisk kontroll. Dette systemet bidrar etter vårt syn til en usynliggjøring av at finansiering av nye legemidler er helsepolitiske prioriteringer. Systemet bidrar til en pulverisering av det politiske ansvar. For samfunnet dreier dette seg om en verdidebatt: Vi er på terskelen til å forlate et enhetlig offentlig helsevesen med lik tilgang på behandling i alle livets faser og på vei mot et helsevesen hvor de med god råd eller helseforsikring får tilgang på nye behandlingsmetoder som ikke tilbys innenfor det offentlige. Dette bør fram i det offentlige rom da det i høy grad angår befolkningen. Med gode politiske beslutninger og løsninger i forhandlingsperiodene kan man motvirke denne utviklingen. Det krever imidlertid at grep tas da flere nye, dyre og gode behandlingsmetoder er forventet på markedet de neste årene.

Andre forhold

På grunn av at Beslutningsforum har innført begrensninger for evidensbasert behandling innenfor det offentlige helsevesen, har det fremkommet behov for å belyse forhold som berører blant annet pasientrettighetsloven, pasientens rett til brukermedvirkning og arbeidsgivers instruksjonsrett over offentlig ansatte leger. Mange norske borgere vil i en desperat situasjon velge å bruke egne penger på kreftmedisiner som kan gi dem forlenget levetid. Etter spørsmål fra NOF

har jurister i legeforeningen vurdert at krav til kostnadseffektivitet sannsynligvis vil være oppfylt når pasienten betaler for et medikament selv. I hvilken grad kan arbeidsgiver nekte en offentlig ansatt lege å gi den behandlingen som etter faglige vurderinger er den beste, så lenge avdelingens budsjett eller mulighet til å behandle andre pasienter ikke påvirkes? Noen av medikamentene er i tablettform og dermed pasientadministrert. I hvilken grad

kan arbeidsgiver regulere offentlige ansatte legers frie forskrivningsrett i slike tilfeller?

NOF etterspør med dette et større engasjement fra Legeforeningen sentralt når det gjelder å evaluere avgjørelser og prosesser innenfor ”Nasjonalt system for innføring nye metoder i spesialisthelsetjenesten”. Hilsen NOF-styret: Stein Sundstrøm (leder), Andreas Stensvold, Anne Turid Bjørnevik, Arne Stenrud Berg, Thomas Kilvær.

Leder av OF, Innlegg til Onkonytt

Onkologisk forum er et viktig treffpunkt for oss som jobber i onkologien i Norge. Vi treffer kollegaer fra hele landet, og får faglig påfyll innen flere ulike fagområder. I skrivende stund er det nesten 500 påmeldte, og det tegner til å bli et innholdsrikt og bra møte! For første gang skal vi møtes i Stavanger, og det gleder vi oss til!

Når programmet for Onkologisk Forum settes sammen, ber vi i styret om innspill fra faggruppene. Faggruppene kan da foreslå personer eller tema de ønsker belyst, og i år har vi fått inn mange gode forslag, - noe også programmet avspeiler. I år har vi mange utenlandske foredragsholdere, med foredrag som dekker mye. Vi vil bli presentert nyheter innen blant annet strålebehandling av hjernemetastaser, tidlig integrering av palliativ behandling, kirurgi av levermetastaser og immunterapi. Temaene er aktuelle, og foredragsholderne skal være blant de beste. Mange av

foredragsholderne vil også snakke i faggruppenes møter, og vi håper på en stor grad interaksjon med de inviterte ekspertene.

I løpet av 2015 har vi høstet erfaringer med pakkeforløpene. Noen er svært fornøyd med hvordan disse fungerer, mens andre er bekymret over at det går ut over pasientene som er utenfor pakkeforløpene. Erfaringene kan være både positive og negative, og i år har vi planlagt en debatt omkring dette. Markus Moe fra Dagens Medisin vil lede debatten «Kan fristene holdes og kvaliteten løftes?», og vi håper på stort engasjement og en morsom debatt.

*Vennlig hilsen
Åslaug Helland
- på vegne av styret i Onkologisk Forum 16.11.15*

Praktisk stråleterapi: Kompensasjon for pauser i strålebehandlingsserier



Av René van Helvoirt
Senter for kreftbehandling,
Kristiansand

Denne artikkelen ble trykket i Onkonytt for flere år tilbake. Siden dette er viktig kunnskap å ha for de som jobber med stråleterapi, siden det har kommet mange nye onkologer og LiS i Onkonytt's lesergruppe og siden Onkonytt artikler nå også er på nett og er søkbare, følte vi at vi burde publisere det på nytt.

Innledning

Ekstra pauser (d.v.s. utover helgene) i strålebehandlingsserier er uønsket siden de kan føre til dårligere lokal tumor kontroll. Den biologiske forklaringen er repopulasjon av klonogene tumorceller. Ekstra pauser kan oppstå grunnet 1. helligdager, 2. maskinstans eller 3. pasientsykdom som følge av behandlingsrelatert toksisitet eller komorbiditet.

De fleste rapporter og studier som adresserer dette er innen hode-halskreft og livmorhalskreft. For lunge-, blære-, bryst- og prostatakreft er det lite data. Ved plateeptelcarcinomer i hode-hals regionen har man kommet fram til cirka 1,6% tap i lokal kontroll sannsynlighet per dag at behandlingstiden forlenges. Ved livmorhalskreft er det noe lavere, cirka 0,8% per dag. Man kan også beskrive problemet omvendt: hvilken ekstra dose per dag er nødvendig for å beholde samme nivå av tumor kontroll (såkalt 'time-factor'). Ved plateeptelcarcinomer i hode-hals regionen har man da kommet fram til cirka 0,6Gy per dag at behandlingstiden forlenges (ved bruk av 2Gy fraksjonsstørrelse). Konsekvensen av en ekstra pause som ikke kompenseres for, vil variere med type kreft og med faktum om behandlingen gjelder primærbehandling eller post-operativ

behandling. Største negative konsekvens er ved kurativt rettet primærbehandling av plateepitelcarcinomer. Ved palliasjonsbehandling vil det være liten eller ingen konsekvens.

Det er forskjellige metoder som kan anvendes hvis man ønsker å kompensere for ekstra pauser og de har forskjellige strålebiologiske og logistiske fordeler og ulemper. Metodene vil bli beskrevet nedenfor. I tilfeller hvor man velger å kompensere gjennom økt fraksjonsstørrelse og/eller økt totaldose, kan det bli økt risiko for senskader. For å tallfeste dette, må man beregne såkalte iso-effektive doser.

Beregning av iso-effektive doser

Basisen for beregningene er den lineær-kvadratiske cell-overlevelsmodellen. Beregninger kan gjøres gjennom den Biologiske Effektive Dosen (BED) - formularen. BED er den teoretiske dosen, gitt i uendelig små fraksjonsstørrelser, som gir samme biologiske endepunkt som det anvendte dose-fraksjoneringsregimet. Det biologiske endepunktet er oftest tumor kontroll for cancere og senskade risiko for friskt vev.

$$BED = D \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right)$$

D er totaldosen, gitt med fraksjonsstørrelse d. Den α/β ratioen karakteriserer sensitiviteten for fraksjonering i vevet som er under vurdering. Man velger ofte $\alpha/\beta = 10$ Gy for tumor, $\alpha/\beta = 3$ Gy for senskade i bløtvev og $\alpha/\beta = 2$ Gy for senskade i hjernevev, medulla og nerver. Det er et regne eksempel nedenfor under avsnittet om kompensasjonsmetode 2.

Mulige kompensasjonsmetoder

Det finnes 3 metoder for å kompensere, hvorav metode 1 er førstevalg:

1 Post-gap acceleration

Denne metoden har som mål å overholde total behandlingstid, total dose og dose per fraksjon. Metoden er førstevalg siden det ikke vil bli en negativ effekt på sannsynligheten for tumor kontroll og heller ikke på senskaderisiko . Man velger å kompensere ved å enten gi behandling på helgedagene eller ved å gi 2 behandlinger på en dag.

Behandling på helgedager er strålebiologisk å foretrekke siden intervallet mellom fraksjonene forblir ca 24 timer. Ulempen er på den organisatoriske siden, da personalet må stille opp utenom vanlig arbeidstid. ed pauser sent i behandlingsserier kan det bli for få helgedager igjen for å kompensere på denne måten.

Den andre måten er å gi 2 behandlinger på en dag i like mange dager som det var pause (jevnt fordelt over behandlingstiden som står igjen). Intervallet mellom de 2 daglige fraksjonene skal være minst 6 timer og fortrinnsvis 8 timer for å gi reparasjonstid til de friske cellene i målvolumet. Men siden det også er en langsommere reparasjonskomponent i vevscellene, må man regne med at reparasjonen er noe lavere sammenlignet med et 24 timers interfraksjon intervall. Når det gjelder medulla spinalis har dyreekspirimeneter vist cirka 15% lavere toleransedose hvis alle 2Gy fraksjonene ble gitt med et 6-8 timers intervall (sammenlignet med et 24 timers intervall). Men siden det stort sett bare vil bli noen få dager i hele serien at det gis 2 fraksjoner om dagen, er dette vanligvis ikke noe man trenger å ta hensyn til.

2 Økning av fraksjonsstørrelse

Denne metoden kompenserer ved å gi en større dose per fraksjon ved de gjenstående fraksjonene. Den totale behandlingstiden forblir det samme. Det foretrekkes å fordele den tapte dosen over alle gjenstående

fraksjonene. Men spørsmålet er hvilken fraksjonsdose det bør bli, siden BED for tumor kontroll i de aller fleste tilfellene vil være annerledes enn BED for senskade (annen α/β). Hvis man tar utgangspunkt i samme nivå av tumor kontroll sannsynlighet (d.v.s. iso-effektiv dose for tumor kontroll), vil det bli noe økt risiko for senskade. Og hvis man tar utgangspunkt i samme nivå av senskade-risiko, vil det bli en noe lavere BED for tumor kontroll.

For eksempel: en planlagt 2 dagers pause i en opprinnelig planlagt 2Gy*30 serie, kunne kompenseres for ved å gi hele behandlingen med fraksjonering 2,12Gy*28 isteden hvis man tar utgangspunkt i samme nivå av tumor kontroll (gir bare 1% økning i BED for senskade; α/β tumor = 10, α/β senskadevev = 3) eller ved å gi 2,10Gy*28 hvis man tar utgangspunkt i samme nivå av senskade (gir bare 1% nedgang i BED for tumor kontroll). Forskjellene som i dette eksempelet med kompensasjon helt fra starten av serien er så beskjedne at metoden er godt brukbar, men ved uforutsette pauser sent i behandlingsserier (med færre fraksjoner igjen som kan brukes for å fordele den tapte dosen og dermed større fraksjoner), blir metoden dårlig (se regne eksempel nedenfor).

Fordelen med denne metoden er at det fremdeles er bare 1 fraksjon per dag, noe som kan være et argument i en poliklinisk behandlingssituasjon med fulle maskiner.

Regne eksempel for situasjon med uforutsett pause:

En pasient har startet planlagt behandling med 2Gy*35 over 7 uker, men etter 4 uker blir han syk og mister en hel uke. Legen velger å kompensere med metode 2: det gjenstår 2 uker og legen skal øke fraksjonsstørrelsen i de siste 10 fraksjonene. Han velger å ta hensyn til senskade-risiko ($\alpha/\beta=3$) og vil beholde den på samme nivå.

Planlagt var 2Gy*35:
2Gy*35: BED = 70 (1 + 2/3) = 116,9 Gy
Det er allerede gitt 4 ukers beh., d.v.s. 2Gy*20:
2Gy*20: BED = 40 (1 + 2/3) = 66,7 Gy
Det gjenstår da 116,9 – 66,7 = 50,5 Gy fordelt over 10 fr:
50,2 = 10*d (1 + d/3) > d = 2,66 Gy
Så det blir 2,66 Gy * 10 for å fullføre serien.

Men ved å ta utgangspunkt i uendret senskade risiko, aksepterer legen en 2,7 % lavere biologisk effekt på tumor ($\alpha/\beta = 10$):
Planlagt var 2Gy*35: BED = 70 (1 + 2/10) = 84 Gy
Det er gitt 2Gy*20 + 2,66Gy*10, dvs BED = 40 (1 + 2/10) + 26,6 (1 + 2,66/10) = 81,7 Gy

Hvis legen ønsker å ha samme nivå av tumor kontroll sannsynlighet ($\alpha/\beta = 10$) og dermed aksepterer en høyere senskade risiko, ser regnestykket slikt ut:

Planlagt var 2Gy*35:
2Gy*35: BED = 70 (1 + 2/10) = 84 Gy
Det er allerede gitt 4 ukers beh., d.v.s. 2Gy*20:
2Gy*20: BED = 40 (1 + 2/10) = 48 Gy
Det gjenstår da 84 – 48 = 36 Gy fordelt over 10 fr:
36 = 10*d (1 + d/10) > d = 2,81 Gy
Så det blir 2,81 Gy * 10 for å fullføre serien.

Men ved å ta utgangspunkt i uendret senskade risiko, aksepterer legen en 3,6 % høyere biologisk effekt på senskadevev ($\alpha/\beta = 3$):
Planlagt var 2Gy*35: BED = 70 (1 + 2/3) = 116,9 Gy
Det er gitt 2Gy*20 + 2,81Gy*10, dvs BED = 40 (1 + 2/3) + 28,1 (1 + 2,81/3) = 121,1Gy

3 Ekstra fraksjon(er) på slutten av serien og akseptere forlenget behandlingstid
Dette er en enkel metode, men betydelig dårligere enn de 2 forrige. En pausedag gir med en gang nødvendighet for kompensasjon for 2 dager, siden selve ekstrafraksjon også krever en dag. Og noen ganger vil dette innebære at behandlingen går over en helg og dermed gi ytterlige 2 ekstra pausedager. Så en pasient med pausedag på en fredag, kan ende opp med kompensasjon for 4 dager! Den høyere totaldosen gir dessuten også økt risiko for senskader.

Praktiske anbefalinger

Ved kurative strålebehandlingsserier bør man gjøre det man kan for å unngå ekstra pauser. Men hvis en pause er uunngåelig, bør pasientens casus diskuteres med ansvarlig overlege og fysiker for å se om pausen må kompenseres for og hvis så, på hvilken måte.

Ved kompensasjon for ekstra pauser, brukes fortrinnsvis Post-gap acceleration metoden. Hvis det er flere pausedager som



må kompenseres for, skal dagene med 2 fraksjoner fordeles jevnt over den resterende behandlingstiden.

Ekstra pause på 1 dag

Pasienter som får kurativt rettet strålebehandling og som får en ekstra pause på 1 dag, trenger til vanlig ikke kompensasjon med mindre pausen fører til at behandlingsperioden vil inkludere en ny helg. I så fall skal det kompenseres for. For eksempel, en pasient som opprinnelig skulle være ferdig på en onsdag, kan avslutte på torsdag, men en pasient som skulle være ferdig på en fredag, bør aksellereres slik at man unngår å avslutte serien på mandag.

Ekstra pause på 2 eller flere dager

Pasienter som får kurativt rettet strålebehandling og som får en ekstra pause på 2 eller flere dager, trenger til vanlig kompensasjon. Kravet om dette er større hos pasienter som får primær strålebehandling (dvs makrotumor tilstede) enn hos pasienter som får post-operativ strålebehandling.

Referanser

Guidelines for the management of the unscheduled interruption or prolongation of a Radical Course of Radiotherapy (2002)
Board of Faculty of Clinical Oncology.
The Royal College of Radiologists.

Focus on Performance Status

Since its introduction performance status has played a crucial role in clinical oncology research and practice and it continue to do so today. However, several issues regarding performance status remain to be fully addressed: How can we ascertain a reliable and reproducible assessment of performance status? Who should do the performance status evaluation – physicians, nurses, or the patients themselves – and when?

Av David Alsadius¹ M.D., Ph.D., Hanne Studsgaard Mikkelsen², Mariusz Lukanowski² M.D., Lars-Petter Strand³ B.Pharm

¹ Eli Lilly Sweden AB, Gustav III:s Boulevard 42, P.O. Box 721. SE -169 27 Solna, Sweden

² Eli Lilly Danmark A/S, Lyskær 3E, 2. tv. 2730 Herlev, Denmark

³ Eli Lilly Norge AS, Grenseveien 99, Postboks 6090, Etterstad, 0601 Oslo, Norway

David Alsadius, e-mail: alsadius_david@lilly.com

In 1948 it was suggested that four general criteria were the most important components to evaluate the usefulness of chemotherapeutic agents to control or cure cancer.¹ These criteria included subjective improvement, objective improvement, length of remission and prolongation of life, and performance status (PS). This was the first time performance status had been discussed after the initial publication of what is now called the Karnofsky scale of Performance Status (KPS).²

The KPS was introduced by David A Karnofsky and colleagues to assess the PS of patients receiving nitrogen mustard chemotherapy for primary lung carcinoma. The patients were given a score on linear scale between 0 (dead) and 100 (normally active) summarizing their ability to perform daily activities, symptom burden and what level of care or assistance they required (Table 1). After it was introduced, the KPS has been frequently used throughout oncology practice and research as a numerical tool to describe a patients' general health.

In 1960, Charles G Zubrod and the Eastern Co-operative Oncology Group (ECOG)

introduced a simpler scale in a study that compared the effect of nitrogen mustard and thio-TEPA for the treatment of breast cancer, lung cancer, Mb. Hodgkin, and melanoma.³ The ECOG PS scale assessed similar features as the KPS but with only five points ranging from 0 (normal activity) to 4 (unable to get out of bed). In 1982 this scale was modified to become the ECOG/WHO scale and a performance score of 5 (Dead) was added (Table 1).⁴

Performance status in clinical trials

It has repeatedly been shown that PS is an important prognostic factor for survival in many of the major human cancer forms, e.g. breast cancer, colorectal cancer, and lung cancer.⁵ As a consequence, PS is regularly used in randomized clinical trials of cancer treatments as a stratification and selection variable.⁶ It is also used in clinical trials to evaluate patients' responses to treatment. Also, time to PS deterioration is often assessed as one of the measures of an investigational products impact on quality of life.⁷ Although the KPS and the ECOG/WHO scales are currently both being used in clinical oncology research and practice, the latter is often preferred due to its simplicity.

In current clinical trials most often patients with ECOG PS 0-1 are included, while patients with PS 2 or worse are usually excluded. Thus, the knowledge whether oncological treatment benefit extends to patients with PS 2 or worse is limited. In the lung cancer field retrospective analyses of prospective randomized studies that were conducted in the 1980s and 1990s have shown a poorer survival in patients with PS 2.⁸⁻⁹ In 1986 an ECOG trial of four different platinum combinations in NSCLC patients demonstrated impaired outcome for PS 2 patients compared to those with PS 0-1. PS 2 patients had a 10 percent incidence of treatment related deaths, which was substantially higher than the incidence in PS 0-1 patients. Consequently PS 2 patients were excluded from subsequent ECOG NSCLC trials.

This practice has extended to trials including other cancer diagnoses and often patients with PS 2 are excluded from the trials or they constitute a low proportion of the investigated patients.¹⁰ Although later analyses support the effect of chemotherapy in PS 2 or worse patients, some argue that considering the poor prognosis of these patients, patient-related end points

Tabell 1			
	ECOG PS		KPS
0	Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction	100	Normal, no complaints
1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work	90	Able to carry on normal activities. Minor signs or symptoms of disease
		80	Normal activity with effort
2	Ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours	70	Care for self. Unable to carry on normal activity or to do active work
		60	Requires occasional assistance, but able to care for most of his needs
3	Capable of only limited selfcare, confined to bed or chair more than 50% of waking hours	50	Requires considerable assistance and frequent medical care
		40	Disabled. Requires special care and assistance
4	Completely disabled. Cannot carry on any selfcare. Totally confined to bed or chair	30	Severely disabled. Hospitalisation indicated though death nonimminent
		20	Very sick. Hospitalisation necessary. Active supportive treatment necessary
		10	Moribund
5	Dead	0	Dead

Abbreviations: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; KPS, Karnovsky Performance Status

* Table 1. is an adaptation from Oken et al. Am J Clin Oncol 5:649-655, 1982.

other than survival e.g. symptom relief, clinical benefit, health-related quality of life (HRQoL) should play a central role in clinical trials of PS 2 patients.¹⁰⁻¹² Indeed, a Norwegian phase 3 trial of NSCLC patients concluded that clinically meaningful improvements of symptoms and functioning can be achieved with chemotherapy in PS 2 patients.¹³ The authors stated that chemotherapy to motivated PS 2 NSCLC patients should not be controversial from a HRQoL perspective.

There is still controversy to whether patients with poorer PS (ECOG PS ≥2) derive benefit from oncologic treatment, especially in a palliative setting.¹² In a pooled analysis of nine pivotal trials of chemotherapy for metastatic colorectal cancer, Sargent et al. concluded that patients with ECOG PS 2 derive similar benefit from superior treatment as patients with PS 0 or 1 but with an increased risk of toxicity and 12 percent 60-day mortality.¹⁰ Sweeny et al. analyzed the outcome from the E1594 study, which compared cisplatin and paclitaxel with three newer chemotherapy doublets in advanced non-small cell lung cancer. They

found that the 68 patients with ECOG PS 2 included in the study experienced a large number of adverse reactions, a short time to progression and an overall poor survival.¹⁴ However, further analysis showed that toxicity was only marginally worse and only two of five deaths in the PS 2 group could be attributed to treatment.

In many clinical treatment guidelines PS has an almost equal impact on treatment decisions equally as disease stage. Therefore appropriate assessment of PS is crucial for deciding the appropriate treatment plan and therapy goals e.g. whether to pursue a curative intent or palliative intent.

Performance status in the clinic

In the clinic, PS has been established as a tool to guide therapy decisions.⁹⁻¹² It is used to aid the decision whether a patient is physically suitable and likely would benefit from oncological treatment or as a measure to assess the required intensity of palliative care. However, using PS to assess whether a patient will benefit from treatment has proven to be quite complicated.

It is reasonably fair to say that a worse PS is characterized by lower response rates to chemotherapy, shorter time to treatment failure and shorter progression free and overall survival. Despite this, there is evidence that oncological treatment of PS 2 patients can be of benefit when it comes to relieving symptoms and prolonging life. Patient selection is crucial and one needs to take into account the fact that the categories defined only by PS are inevitably heterogeneous. A PS 2 may be due to symptoms related to tumor burden (e.g. fatigue, pain, weight loss) but there can also be symptoms related to concomitant disease (e.g. cardiovascular disease, diabetes, osteoarthritis) or age related functional decline. For example, a 50-year old PS 2 patient confined to bed because of a single painful bone metastasis is very different from an elderly patient with few cancer-specific symptoms but confined to bed because of extensive cardiovascular comorbidity.

The issue of reliability

Considering the impact PS status can have on both eventual enrollments in a clinical



Dr David A. Karnofsky (1914 – 1969) is considered to be one of the pioneer medical oncologists, devoting his 30-year career to the successful use of chemotherapeutic agents to treat cancer. Most of his career, he worked at the Memorial Sloan-Kettering Hospital. He played a pivotal role in the development of numerous early chemotherapeutic agents including the first oral alkylating agent triethylene melamine, azaserine, L-asparaginase, and purine, glutamine, and pyrimidine antagonists.

Dr. Karnofsky on the need of the performance status scale: "It is a numerical figure, in terms of percentage, describing the patient's ability to carry on his normal activity and work, or his need for a certain amount of custodial care, or his dependence on constant medical care in order to survive."

trial and on treatment decisions in the clinic, consistency in PS evaluation is of highest importance.

Accuracy and reliability of PS assessment need to be further evaluated and in many countries there is little formal training on PS assessment for physicians and nurses.

Early studies of the interrater reliability of the KPS have shown discrepant results. In 1980s Hutchinson et al. studied the interrater reliability of KPS between two physicians in an emergency room (ER) situation and with hemodialysis patients. The authors concluded that the KPS failed to meet the basic standards for clinical scales of reproducibility.¹⁵ Another study, where two sets of health care providers assessed advanced cancer patients showed that the KPS had a moderately high reliability.¹⁶ A study of cancer patients employing one set of physicians, primarily oncologists, and one set of mental health professionals as raters, showed that the KPS had a very good interrater reliability.⁶ The authors of this study argued that the reason that the Hutchinson study showed such poor results could be that the KPS is not applicable to non-cancer patients.

Sørensen et al. performed a study where three clinical oncologists with no specific PS training evaluated ECOG PS in 100 consecutive in-patients at a single center during the 3-month study period.¹⁷ They found that the agreement between observers was only moderate when all ECOG PS-groups were considered. However, agreement was higher in higher PS-groups and agreement on allocation of a patient to PS 0-2 versus PS 3-4 was high.

Do physicians, nurses and their patients agree?

A few studies have evaluated the agreement between PS ratings by physicians, nurses or patients and how these relate to prognosis. In a Japanese study of patients with NSCLC, Ando et al found that oncologists gave the healthiest PS assessments while nurses gave an intermediate assessment, and patients the poorest.¹⁸ They also found that oncologist-assessed PS best fitted the observed survival data and that patients themselves failed to distinguish survival of patients with performance status 1 and 2. Between March 2000 and October 2001, Blagden et al. conducted a prospective, nonrandomized, double-blind, longitudinal study of PS in patients with NSCLC or

SCLC conducted in the UK.¹⁹ They found a moderate agreement in PS rating between physicians and patients with an equally prognostic value in predicting survival. Although there was no sex difference in the patients' assessment of PS scores, oncologists scored female patients more pessimistically than male. They concluded that it might benefit clinical practice to involve patients in PS assessment. This notion is also supported by a Canadian study on general oncology and palliative care patients.²⁰

A Danish study presented at the 2013 ASCO Annual Meeting also concluded that it may be beneficial to involve patients in PS assessments.⁵ The authors analyzed a subset of 293 patients from larger prospective biomarker study, in which NSCLC patients themselves and the treating physician assessed PS at first visit. This study showed that oncologists and patients frequently disagree regarding PS and that the physicians often note a better PS score than the patients. Both patient and physician assessed PS were prognostic of survival. For a physician-assessed PS=0, a poorer patient PS did not predict a worse outcome. However for a physician-assessed PS=1 there was a non-statistically significant

PS is an important tool that helps guiding decisions that can have a substantial impact on the lives of cancer patients, their families and caregivers.

worse outcome if the patient PS was >1. These studies highlight the importance of determining on who is doing the PS evaluation in the clinic and for what purpose it is done.

Summary

PS is an important tool that helps guiding decisions that can have a substantial impact on the lives of cancer patients, their families and caregivers. Considering its importance, it is crucial that PS assessment in clinical practice and research is consistent and reliable. In the future more research is needed to answer the question on how and by whom PS is best assessed. The ambiguity of poor PS needs to be addressed and studies undertaken to explore the value of treatments in these patients, where outcomes other than survival can play a crucial role. Current treatment development has increased the number and diversity of therapeutic options that can be proposed to patients in cancer areas where little or no progress had been achieved for decades. For these patients, who are often diagnosed in advanced stages, PS assessment for selection both in clinical research and practice remains a crucial challenge.

References

1. Karnofsky DA, Burchenal JH. *The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer.* Macleod CM (ed.): *Evaluation of Chemotherapeutic Agents.* New York, Columbia University Press 1949: 199-205.

2. Karnofsky DA, Abelman WH, Craver LF, Burchenal JH. *The use of nitrogen mustard in the palliative treatment of carcinoma.* Cancer 1948; 1: 634-656.

3. Zubrod CG, Schneiderman M, Frei E, et

al. *Appraisal of methods for the study of chemotherapy of cancer in man: comparative therapeutic trial of nitrogen mustard and triethylene thiophosphoramide.* J Chronic. Dis. 1960; 46: 4189-4194.

4. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. *Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group.* Am J Clin Oncol 1982; 5: 649-55.

5. Johansen J, Boisen MK, Mellempgaard A, et al. *Prognostic value of ECOG performance status in lung cancer assessed by patients and physicians.* J Clin Oncol 2013; 31: (suppl; abstr 8103)

6. Coscarelli C, Heinrich RL, Ganz PA. *Karnofsky performance status revisited: reliability, validity, and guidelines.* J Clin Oncol 1984; 2: 187-193.

7. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al. *Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RE-GARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial.* Lancet Oncol 2014; 383: 31-39.

8. Stanley KE. *Prognostic factors for survival in patients with inoperable lung cancer.* J Natl Cancer Inst 1980; 65: 25-32.

9. Albain K, Crowley J, LeBlanc M, et al. *Survival determinants in extensive-stage non-small cell lung cancer: The Southwest Oncology Group experience.* J Clin Oncol 1991; 9: 1618-1626.

10. Sargent DJ, Köhne CH, Sanoff HK, et al. *Pooled safety and efficacy analysis examining the effect of performance status on outcomes in nine first-line treatment trials using individual data from patients with metastatic cancer.* J Clin Oncol 2009; 27: 1948-1954.

11. Gridelli C, Ardzizoni A, Le Chevalier T, et al. *Treatment of advanced non-small-*

cell lung cancer patients with ECOG performance status 2: results of an European Experts Panel. Ann Oncol 2004; 15: 419-426.

12. Teixeira MC, Marques DF, Ferrari AC, et al. *The effects of palliative chemotherapy in metastatic colorectal cancer patients with an ECOG performance status of 3 and 4.* Clin Colorectal Cancer 2015; 14: 52-57.

13. Helbekkmo N, Strøm HH, Sundstrøm SH, et al. *Chemotherapy and quality of life in NSCLC PS 2 patients.* Acta Oncol 2009; 48: 1019-1025.

14. Sweeny CJ, Zhu J, Sandler AB, et al. *Outcome of patients with a performance status of 2 in eastern cooperative oncology group study E1594.* Cancer 2001; 92: 2639-2647.

15. Hutchinson TA, Boyd NF, Feinstein AR, et al. *Scientific problems in clinical scales as demonstrated in the Karnofsky index of performance status.* J Chronic Dis 1979; 33: 661-666.

16. Yates JW, Chalmer B, McKegney FP. *Evaluation of patients with advanced cancer using the Karnofsky performance status.* Cancer 1980; 40: 2220-2224.

17. Sørensen JB, Klee M, Palshof T, Hansen HH. *Performances status assessment in cancer patients. An inter-observer variability study.* Br J Cancer 1993; 67: 773-775.

18. Ando M, Ando Y, Hasegawa Y, et al. *Prognostic value of performance status assessed by patients themselves, nurses, and oncologists in advanced non-small cell lung cancer.* Br J Cancer. 2001; 85: 1634-1639.

19. Blagden SP, Charman SC, Sharples LD, et al. *Performance status score: do patients and their oncologists agree?* Br J Cancer 2003; 89: 1022-1027.

20. de Borja MT, Chow E, Bovett G, et al. *The correlation among patients and health care professionals in assessing functional status using the Karnofsky and Eastern Cooperative Group performance status scales.* Support Cancer Ther 2004; 2: 59-63.

ECOG funksjonsstatus - begrenset klinisk verdi hos eldre kreftpasienter



Av Gabor Liposits

Både ASCO og ESMO har geriatrisk onkologi øverst på prioriteringslisten, og det utarbeides strategier for å tilpasse seg et raskt stigende antall eldre kreftpasienter ^{1,2,3}.

1 av 8 amerikanere er over 65 år, i 2030 blir det 1 av 5. Gjennomsnittlig gjenværende levealder er omtrent 18,5 år i denne aldersgruppe. Den hurtigst voksende subgruppen innad i den eldre befolkningen er mennesker over 85 år. I 1900 var 100.000 mennesker eldre enn 85 år, i 2020 blir de over 7,3 millioner.

Vi vet at mennesker over 65 år ha 11 ganger høyere risiko for å få en kreftdiagnose enn de under 65 år. Median alder ved diagnositidspunkt av kreftsykdom er 68 år, dette tilsvare 56% av alle kreftdiagnose som stilles. Hele 70% av alle kreftrelaterte dødsfall er hos pasienter over 65 år ^{1,2,3}. Den samme tendensen sees også i Norge - ifølge en norsk studie fra 2012 har antallet kreftpasienter over 80 år tredoblet seg siden 1975. Videre vil antallet krefttilfeller hos pasienter over 80 år øke med omtrent 70% innen 2030 (anslagsvis 11 450 tilfeller årlig), og med 140% inntil 2040. Alt dette taler for at kreftsykdom hos eldre trenger økt oppmerksomhet ⁴.

I denne sammenhengen vil et verktøy for å måle funksjonsnivå hos elder pasientene være essensielt både i den kliniske hverdagen og i forskningssøyemed.

Korrekt vurdering og kartlegging av funksjonsstatus er avgjørende hos eldre pasienter som vurderes for enten adjuvant eller palliativ behandling. Vi ser et økende antall av pasienter som er svært spreke sammenliknet med deres kronologisk alder, og derfor kan være gode kandidater for onkologisk behandling. Den vanligste måten å måle funksjonsnivå i den onkologiske hverdagen er ECOG funksjonsstatus og Karnofsky Score. Hos pasienter over 65 år gir disse scorene ofte ikke tilstrekkelig informasjon om funksjonsnivå. Studier

viser at 68-82% av eldre pasienter med ECOG PS 0-1, eller Karnofsky 80-100%, har undervurderte og/eller underbehandlede tilstander ^{5,6}. Dette fører igjen til nedsatt funksjonsnivå og økt risiko for behandlingsrelaterte komplikasjoner.

ECOG funksjonsstatus skiller ikke godt nok mellom pasienter som er reelt spreke og de som er tilsynelatende spreke. De fleste eldre pasient trenger Comprehensive Geriatrisk Assessment (CGA) som er en mer helhetlig vurdering og gir legen et omfattende bilde som tar hensyn til funksjonsnivå, komorbiditet, polyfarmasi, kognitiv funksjon, ernæringsstatus, psykisk helse og sosialt nettverk - Ikke bare til fysisk aktivitet, som ved ECOG funksjonsstatus. ^{7,8,9,10}

Med henblikk på klinisk forskning er ECOG PS 0-1 et krav i de fleste kliniske studier. Pasienter over 65 år, særlig de over 70 år, er svært underrepresenterte i kliniske studier ^{11,12}. Vi har ikke tilstrekkelig kunnskap om reelt funksjonsnivå hos disse pasienter da CGA ikke gjennomføres. Data og statistikk må tolkes med forståelse for at reell, helhetlig funksjonsnivå hos eldre pasienter ikke nødvendigvis er vurdert, slik at studiedata ikke nødvendigvis kan overføres direkte, når det gjelder eldre subgruppe. For å kunne tilby optimal og skreddersydd behandling for eldre kreftpasienter trenger vi flere prospektive kliniske studier som enten inkluderer uten aldersgrense eller er dedikert til eldre pasienter ^{13,14}. Disse studiene bør omfatte en vurdering med CGA og gjennomføres i tett samarbeid med spesialister i geriatri.

Referanser:

1. Johns Hopkins Medicine, Applications in Geriatric Oncology http://m.hopkinsmedicine.org/gec/series/cancer_aging.html
2. Engholm G, Ferlay J, Christensen N, Kejs AMT, Johannesen T, Khan S, et al. NORDCAN: Cancer incidence, mortality, prevalence and survival in the Nordic countries, Version 7.1 (09.07.2015). As-

- sociation of the Nordic Cancer Registries. Danish Cancer Society. [cited 2015 Aug 3]. Available from <http://www.ancr.nu>.
3. Parry C, Kent EE, Mariotto AB, Alfano CM, Rowland JH. Cancer survivors: A booming population. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2011;20:1996–2005.
- Lewis JH, Kilgore ML, Goldman DP, Trimble EL, Kaplan R, Montello MJ, et al. Participation of patients 65 years of age or older in cancer clinical trials. J Clin Oncol 2003;21:1383–9.
4. S. Rostoft. Vurdering og behandling av gamle kreftpasienter onko Nytt 1-2014 <http://onkonytt.no/vurdering-og-behandling-av-gamle-kreftpasienter/>
5. Repetto L. Greater risks of chemotherapy toxicity in elderly patients with cancer. J Support Oncol 2003;1(4 Suppl 2):18–24.
6. T. A. Jolly et al. Geriatric Assessment-Identified Deficits in Older Cancer Patients With Normal Performance Status AlphaMed Press 1083-7159/2015/\$20.00/0 <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2014-0247> TheOncologist 2015;20:379–385
7. Wildiers H, Heeren P, Puts M, Topinkova E, Janssen-Heijnen ML, Extermann M, et al. International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. J Clin Oncol 2014;32:2595–603.
8. T. Babic-Illman G, Ross PJ, Maisey NR, Hughes S, Fields P, et al. The impact of comprehensive geriatric assessment interventions on tolerance to chemotherapy in older people. Br J Cancer 2015;112:1435–44.
9. Puts MT, Hardt J, Monette J, Girre V, Springall E, Alibhai SM. Use of geriatric assessment for older adults in the oncology setting: A systematic review. J Natl Cancer Inst 2012;104:1133–63.
10. Puts MT, Santos B, Hardt J, Monette J, Girre V, Atenafu EG, et al. An update on a systematic review of the use of geriatric assessment for older adults in oncology. Ann Oncol 2014;25:307–15.
11. Trine Lembrecht Jørgensen & Per Pfeiffer (2015): It's time to move forward in

geriatric oncology, Acta Oncologica, DOI: 10.3109/0284186X.2015.1091500

12. Scher KS, Hurria A. Under-representation of older adults in cancer registration trials: Known problem, little progress. J Clin Oncol 2012;30:2036–8.

13. Sorbye H, Pfeiffer P, Cavalli-Bjoerk-

man N, Qvortrup C, Holsen MH, Wentzel-Larsen T, et al. Clinical trial enrollment, patient characteristics, and survival differences in prospectively registered metastatic colorectal cancer patients. Cancer 2009;115:4679–87.

14. Sorbye H, Cvancarova M, Qvortrup C, Pfeiffer P, Glimelius B. Age-dependent improvement in median and long-term survival in unselected population-based Nordic registries of patients with synchronous metastatic colorectal cancer. Ann Oncol 2013;24:2354– 60.

The Interactive Performance Status Program

To increase the awareness of consistent ECOG Performance Status (ECOG PS) evaluation, Eli Lilly & Company in UK has together with Dr Tim Benepal (Consultant Medical Oncologist, St. George's Hospital, London), Naomi Horne Macmillan (Lead Lung Cancer Nurse, Llangdough Hospital, Cardiff) and Dr Robert Rintoul (Consultant Chest Physician in Thoracic Oncology, Papworth Hospital, Cambridge) developed an interactive ECOG PS tool called The Interactive Performance Status Program.

The Performance Status Program is designed to increase the focus, dialogue and ultimately the consistency around ECOG PS assessments. The tool focus on lung cancer patients, however it might be useful for all who work with cancer, independent of tumor specificity. It can be used both as an interactive self-learning program as well as in team meetings, the latter usually executed with administrative help from Lilly. The program has been available in Denmark since the beginning of 2015, and a short summary based on experiences and feedback from Danish oncology departments is given below.

Self-learning: Most appropriate as a part of the induction program for new colleagues, junior physicians or nurses etc. with limited or no previous experience working with ECOG PS. Using this approach the participant is initially introduced to ECOG PS criteria's, followed by the opportunity to assess ECOG PS in 4 real-life patient video cases. After each case there is a filmed panel -discussion by three experienced specialists (chest physician, oncologist and nurse). The panel discusses the individual patient case and their rational for what ECOG PS they see to be the most appropriate for the respective patient.

Team Meeting: Most appropriate as a topic on staff meetings or for multi-disciplinary team meetings. The typical agenda is an initial

brief background ECOG PS, it's use and results from studies looking at consistency in ECOG PS evaluation. Up to four patient case films are shown, and the participants are providing their initial ECOG PS score anonymously voting pads after each film. The voting results are discussed in plenum, allowing a dialogue and discussion around the rationales for deviating ECOG PS scores.

General feedback on ECOG Performance Status meetings in Denmark: The meetings have created a very engaging environment for discussions on all aspects concerning ECOG PS rating. Voting pads expose very well how different the individual persons assess the same patient, and these discrepancies have subsequently catalyzed a strong interdisciplinary dialogue, both on the patient case(s) specifically, but also on more general terms; how should the individual items in ECOG PS-scale be interpreted and what can be done to ensure a more uniform application.

The Performance Status Program will be available for Norwegian health care providers with interest in cancer treatment in early 2016 (www.performancestatustool.com). The first meeting for multi-disciplinary specialties will be held in Kristiansand on 26th January 2016. For more information on The Performance Status Program, feel free to contact Eli Lilly.

Nytt frå Norsk lungekreftgruppe (NLCG)



Av O.T. Brustugun

Norsk lungekreftgruppe samlar legespesialistar med interesse for lungekreft, og det tverrfaglege gjer seg også gjeldande i samansetjinga av styret for NLCG, med patolog, radiolog, torakskirurg, onkolog og lungelege representert. Ei av hovudoppgåvene til NLCG er utarbeiding og oppdatering av «Handlingsprogrammet for utredning og behandling av lungekreft, thymom og mesoteliom». Me har i år endra offisielt namn på handlingsprogrammet, sidan dette no også omhandlar thymom og mesoteliom i tillegg til lungekreft. I vår vart det gjort ein omfattande oppdateringsjobb, men det er stor aktivitet i lungekreftfeltet for tida, så me planlegg ei ny grundig oppdatering til våren att. Handlingsprogrammet er både å finne på NLCG si heimeside, nlcg.no, og på Helsedirektoratets sider.

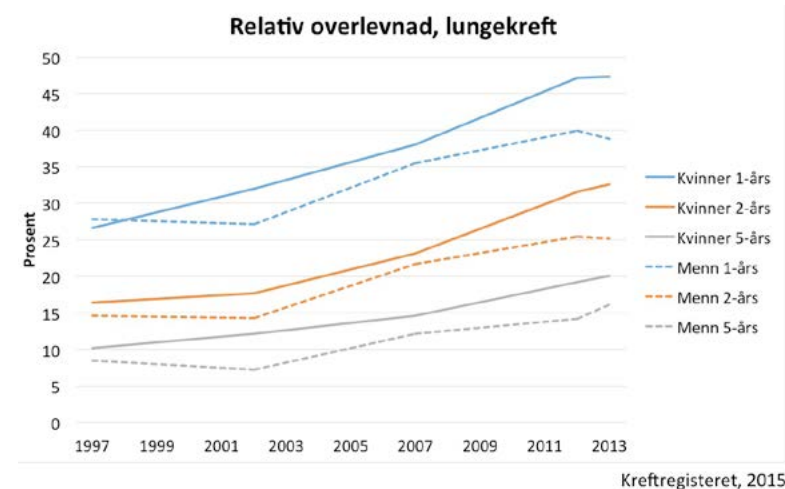
Dei siste tala frå Kreftregisteret viser at insidensen av lungekreft fortsatt aukar, mest for kvinner, men i absolutte tal også for menn. Men det ser likevel gledeleg nok ut til at aldersjustert insidens-rate for menn er på veg nedover (sjå også Grimsrud et al, Tidsskr Nor Legeforen 2015; 135:1844–9). Overlevnadstala gir også grunn til

optimisme, det ser ut til å vere ein stødig trend oppover for desse – me ser no at 2-årsoverlevnad i 2013 tilsvarte 1-årsoverlevnad 10 år tidlegare (Fig 1). For kvinner er 5-års overlevnad no over 20%, ca halvparten av alle kvinner lever no eitt år etter diagnosen. Det er sjølsagt langt att til at ein kan vere fornøgd, men det går iallfall rette vegen. Kreftregister-tala blir no forbetra i form av eit nytt elektronisk meldesystem – det nasjonale lungekreftregisteret. Det er no også laga eiga kreftmelding for onkologisk behandling, både stråling og medikamentell. Den fyrste rapporten frå dette registert vart publisert no i haust. Det er eit mål å få mest mogleg komplette data inn her, så oppmodinga må vere at alle må hugse å leggje inn data!

I tillegg til røykesluttarbeid, vil tidleg-diagnostikk vere sentralt for å betre prognosen. Auka merksemd hjå både befolkning og helsevesen er sentralt, men kanskje kan også screening for lungekreft bli aktuelt. Dette er allereie innført i USA, og NLCG har i samarbeid med tilsvarande grupper i dei andre skandinaviske landa sett i gang eit utgreiingsarbeid for å vurdere konsekvensar og utfordringar ved ei eventuell slik innføring.

Lungekreft-forsking er i vinden som aldri før – faktisk er det lungekreft som er diagnosen med flest medikament i utprøving – heile 123 ulike preparat ifylgje nettsida www.phrma.org – fleire enn både lymfom og brystkreft som tradisjonelt har hatt dei fleste studiane. Også i Norge pågår mykje lungekreftforsking, og på nlcg.no blir alle norske lungekreftpublikasjonar fortløpande lagt ut.

NLCG har igangsett fleire kliniske studiar, verdt å nemne er «IDA-studien» som samanliknar vedlikehaldsbehandling med pemetrexed versus behandlingsstart ved erkjent tilbakefall etter fyrstelinjes kjemoterapi ved avansert sjukdom. «Thora-studien» samanliknar 45 Gy med 60 Gy ved småcella lungekreft, avgrensa sjukdom, 2 fraksjonar kvar dag i begge armar. I tillegg til desse to studiane pågår ei rekkje andre kliniske studiar for lungekreft – noko ein kan få oversikt over ved å gå inn på «studieappen» icgi.no/studieapp (Figur 2).



Figur 1: Kreftregisterdata syner at prognosen for lungekreft har vorte gradvis betre over dei siste åra. Toårs overlevnadi 2013 tilsvarte 1-års overlevnad 10 år tidlegare.

« Det skjer altså mykje på lungekreftfronten, og sjølv dei som ikkje har denne sjukdomen som hovudarbeidsoppgåve kan ha utbytte av å delta på våre nasjonale tverrfaglege møte – neste blir til våren, truleg fredag 27. mai, ved Radiumhospitalet.

Persontilpassa medisin er sentralt innan lungeonkologien. Molekylærpatologisk diagnostikk er avgjerande for at pasientar kan få tilbod om målretta behandling, som oftast er både meir effektiv og mindre toksisk enn standard cellegift. Det er no innført rutinemessig testing både av EGFR-mutasjonar og ALK-translokasjonar ved non-plateepitelkarsinom. I tillegg kan testing for både Ros1 og BRAF, og truleg også etter kvart MET-mutasjonar/amplifikasjonar vere aktuelt for visse pasientar, spesielt EGFR/ALK-negative aldrirøykjarar. EGFR-mutasjonspositiv sjukdom som progredierer på standard EGFR-hemmar bør vurderast med tanke på rebiopsi for å leite etter årsak til progresjonen, og mogleg behandling med tredje generasjons EGFR-hemmar. Tilsvarande vil også gjelde ved ALK-positiv sjukdom. Dette set krav til kapasitet både hjå lungelege, intervensjonsradiolog og patolog.

Også innan stråleterapi skjer det endringar – det har over dei siste åra vore ein stor auke i talet på pasientar som får behandling med stereotaktisk stråling for primær lungekreft. I helseregion Sør-Øst vil godt over 200 pasientar få dette i år, mens rundt rekna 300 pasientar blir operert. Dette betyr at mengda pasientar som får kurativt retta behandling no er rundt 1/3. Tilsvarande tal er det truleg i resten av landet. Tromsø starta opp med lungestereotaksi sommaren 2014, og Kristiansand får etter planen dette tilbodet i løpet av 2016. I tillegg er det fleire senter som gir stereotaksi mot hjernemetastasar. Gammakniven på Haukeland er kjent, ved Radiumhospitalet har Linac-basert hjernestereotaksi vore gitt i mange år, og no får også andre sjukehus denne modaliteten. Dette er i tråd med anbefalingar i lungekreft-handlingsprogrammet, og vil kome mange pasientar til nytte.

Sjølv om det på mange måtar går framover med lungekreft-onkologien, må det ikkje underslåast at palliasjon er ei hovudoppgåve overfor denne pasientgruppa. Pallierende stråleterapi, og annan lindrande behandling står sentralt, og det er derfor flott at NLCG kan ha godt samarbeid med palliative miljø, eksemplifisert med fellessamling under Onkologisk forum.

Det skjer altså mykje på lungekreftfronten, og sjølv dei som ikkje har denne sjukdomen som hovudarbeidsoppgåve kan ha utbytte av å delta på våre nasjonale tverrfaglege møte – neste blir til våren, truleg fredag 27. mai, ved Radiumhospitalet.

Følg med på nlcg.no



Figur 2: Ved å gå frå nettlesaren på ein smart-telefon inn på <http://www.icgi.no/studieApp>, kan ein med enkle tastetrykk finne aktuelle lungekreft-studiar. Denne lenkja kan så leggjast som eit fast symbol på heim-skjermen.

Eit forskingsfelt som har bore frukter, er immunterapien. Mange norske lungekreftpasientar har vore med på studiar og «compassionate use-program» med desse medikamenta dei siste par åra, men som kjent har det vore mykje diskusjon etter at medikamenta har vorte kommersielt tilgjengeleg med ein foreløpig umogleg pris. Immunterapien er vist å gi betre effekt enn standardbehandling i andre inje både ved adenokarsinom og plateepitelkarsinom. I snitt blir median overlevnad auka med rundt 3 månader, mens kanskje rundt 20% kan ha meir langvarig effekt, truleg rundt 2 år. Det er grunn til å håpe at desse medikamenta kan takast i bruk også i det offentlege helsevesenet innan ikkje for lang tid, og NLCG har hatt kontakt med Beslutningsforum om desse spørsmåla. Nye studiar innan immunterapi er på veg.

www.onkonytt.no

Vi har nå en nettversjonen av bladet Onkonytt. Gå inn på **www.onkonytt.no** og les spennende artikler, bla i pdf-arkivet og søk deg frem til akkurat den artikkelen du er på utkikk etter.

OnkoLIS har fått eget område med foredragene tilgjengelig som pdf-er.

Nettsiden er responsiv og tilpasset til mobil, nettbrett og desktops for god lesbarhet.



Annonse

Annonse

Nytt fra Norsk forening for palliativ medisin

Norsk forening for palliativ medisin (NFPM) ble stiftet i år 2000 og ble godkjent som spesialforening i Den norske legeforening i juni 2001. Foreningen har per dags dato 122 registrerte medlemmer. Foreningens virksomhet ivaretas av et styre på 7 medlemmer med 2 varamedlemmer.



Av Eva Gravdahl

Spesialistkurs for leger

Foreningen arbeider for å fremme utviklingen av palliativ medisin gjennom å bidra til kompetanseøkning i palliativ medisin på alle nivåer innenfor den medisinske profesjonen.

Et sentralt element i dette har vært et nordisk

samarbeid om en toårig spesialistutdanning i palliasjon.

Det 6. Nordisk spesialistkurs i palliativ medisin ble avsluttet i april 2015 med 36 deltakere, hvorav 10 fra Norge. Det er totalt 59 leger fra Norge som har gjennomført og bestått kursene. Det 7. spesialistkurset er nå godt i gang og den første av seks moduler er gjennomført. Kurset er en obligatorisk del av videreutdanningen i palliasjon.

Kompetanseområde palliativ medisin

Kompetanse i palliasjon har ulik status i de nordiske landene. I Norge kan man etter gjennomføring av obligatoriske kurs (det nordiske spesialistkurset eller tilsvarende) og klinisk tjeneste få godkjenning i Kompetanseområde palliativ medisin. Kompetanseområdet kan bygges på ulike kliniske spesialiteter som anestesi, allmennmedisin, onkologi, indremedisin, gynekologi, nevrologi og kirurgi. Helse- og omsorgsdepartementet har ikke tatt endelig stilling til om dette vil bli en permanent ordning, men har gitt klarsignal til å videreføre forsøksordningen frem til en endelig konklusjon foreligger.

Web-basert undervisning

Som en støtte for internundervisning i palliative team og enheter har en arbeidsgruppe i foreningen utarbeidet et nettbasert undervisningsopplegg. De fleste modulene er aktuelle også for leger som arbeider i onkologi. Flere nye tema er på trappene. Kurset ligger på Legeforeningens nettsider under valgfrie kurs <https://nettkurs.legeforeningen.no>

Nasjonalt handlingsprogram i palliasjon

På oppdrag fra Helsedirektoratet utarbeidet NFPM Nasjonalt handlingsprogram for palliasjon i kreftomsorgen første gang i 2007. Handlingsprogrammet omfatter tre ulike deler: Veiledning i forhold til kjennetegn og utfordringer ved palliasjon, faglige retningslinjer for aktuelle symptomer og tilstander, samt anbefalinger for organisering og kompetanse.

Handlingsprogrammet har blitt oppdatert i 2015 med reviderte kapitler om sosiale- og trykdemessige forhold, smerte, kvalme og obstpasjon. Arbeidet er knyttet opp mot foreningen som faggruppe under Onkologisk Forum, men også forankret i de regionale kompetansesentrene. Helsedirektoratet er i ferd med å oppnevne en ny arbeidsgruppe til å oppdatere og utvide handlingsprogrammet.

Landskonferanse 2016

NFPM arrangerer i samarbeid med den tverrfaglige Norsk palliativ forening (NPF) hvert annet år Landskonferansen i palliasjon. Konferansen samler rundt 600 personer fra det palliative fagmiljøet i Norge og er et viktig møtepunkt for faglig oppdatering og diskusjon. Neste konferanse er i Stavanger 14.-16. september 2016.

Det 6. Nordisk spesialistkurs i palliativ medisin ble avsluttet i april 2015 med 36 deltakere, hvorav 10 fra Norge. Det er totalt 59 leger fra Norge som har gjennomført og bestått kursene.

NFPM er kollektivt medlem av den europeiske paraplyorganisasjonen European Association for Palliative Care (EAPC). I 2016 arrangerer EAPC forskningskonferanse i Dublin 9.-11. juni.

Mer informasjon om NFPM finnes på palliativmed.no

Noen aktuelle, nyere publikasjoner i fagfeltet:

Bausewein C, Daveson BA, Currow DC, Downing J, Deliens L, Radbruch L, Defilippi K, Lopes Ferreira P, Costantini M, Harding R, Higginson IJ. EAPC White Paper on outcome measurement in palliative care: Improving practice, attaining outcomes and delivering quality services - Recommendations from the European Association for Palliative Care (EAPC) Task Force on Outcome Measurement. Palliat Med 2015 Jun 11. 0269216315589898. [Epub ahead of print].

Brunelli C, Bennett MI, Kaasa S, Fainsinger R, Sjøgren P, Mercadante S, Løhre ET, Caraceni A; European Association for Palliative Care (EAPC) Research Network; International Association for the Study of Pain (IASP) Cancer Pain Special Interest Group. Classification of neuropathic pain in cancer patients:

A Delphi expert survey report and EAPC/IASP proposal of an algorithm for diagnostic criteria. Pain 2014;155:2707-13.

Grassi L, Caraceni A, Mitchell AJ, Nanni MG, Berardi MA, Caruso R, Riba M. Management of delirium in palliative care: a review. Curr Psychiatry Rep 2015;17:550.

Hui D, Bansal S, Strasser F, Morita T, Caraceni A, Davis M, Cherny N, Kaasa S, Currow D, Abernethy A, Nekolaichuk C, Bruera E. Indicators of integration of oncology and palliative care programs: an international consensus. Ann Oncol 2015;26:1953-9.

Paulsen Ø, Klepstad P, Rosland JH, Aass N, Albert E, Fayers P, Kaasa S. Efficacy of methylprednisolone on pain, fatigue, and appetite loss in patients with advanced cancer using opioids: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. J Clin Oncol 2014;32:3221-8.

Sigurdardottir KR, Kaasa S, Rosland JH, Bausewein C, Radbruch L, Haugen DF; on behalf of PRISMA. The European Association for Palliative Care basic dataset to describe a palliative care cancer population: Results from an international Delphi process. Palliat Med 2014;28:463-73.

Nytt fra Norsk nevroendokrin tumorgruppe (NNTG)



Av Øyvind Hauso, Leder NNTG

Norsk nevroendokrin tumorgruppe (NNTG) ble etablert i 1999 som en faggruppe med spesiell interesse for neuroendokrine svulster. Etter noen år med lite aktivitet er det igjen satt fart. Vi er i gang med å utarbeide nasjonal faglige retningslinjer (Handlingsprogrammet) for behandling og utredning av gastroenteropankreatiske nevroendokrine neoplasmer med Helsedirektoratet som oppdragsgiver. Vi har vært så heldige og fått lov til å bruke de nordiske retningslinjene (1) som basis for vårt arbeide og det har gjort at vi allerede er kommet godt i gang siden oppstart i august i år. Våre retningslinjer skal likevel tilpasses nasjonale forhold og tradisjoner samt oppdateres med tanke på det som har kommet til av ny viten siden publisering av de nordiske. For eksempel har det nylig kommet til et lovende medikament mot det carcinoide syndrom (typisk ved metastatisk nevroendokrin tumorsykdom fra tynntarm). Telotristat etiprate hemmer produksjonen av serotonin i tumor og kan da redusere hormonelle symptomer hos pasienter som ikke har tilstrekkelig effekt av somatostatinanaloger (2).

Det hersker fortsatt harmonisk stemning i vår gruppe som består av Halfdan Sørbye (Bergen), Jon Florholmen (Tromsø), Astrid Dalhaug (Bodø), Eva Hofslie (Trondheim), Erling Bringeland (Trondheim), Lu Thuy (Tromsø), Geir Olav Hjortland (Oslo), Espen Thiis-Evensen (Oslo), Patricia Mjones (Trondheim), Jon Arne Søreide (Stavanger) samt undertegnende. Arbeidet til nå har vært preget av friske diskusjoner og engasjement. Vi håper og mener at et ferdig utkast skulle kunne foreligge sommeren 2016. Målet vårt med dette arbeidet er å lage et produkt som gjør utredning, behandlingen og oppfølging av dette nokså uoversiktlige fagområde noenlunde samstemt og medisinskfaglig fornuftig nasjonalt. Vi håper vi lykkes med dette og at fagmiljøene vil sette pris på vårt arbeide og at dette til slutt vil gange de viktigste her nemlig pasientene.

Referanser

- Janson ET, Sorbye H, Welin S, Federspiel B, Gronbaek H, Hellman P, et al. Nordic guidelines 2014 for diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. Acta Oncol. 2014;53(10):1284-97.
- Pavel M, Horsch D, Caplin M, Ramage J, Seufferlein T, Valle J, et al. Telotristat etiprate for carcinoid syndrome: a single-arm, multi-center trial. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(4):1511-9.

Annonce

Annonce

Nytt fra ”hode/hals-kreft gruppen”

Seksjon 3, Oslo Universitetssykehus Radiumhospitalet



Jan Folkvard Evensen
Avdeling for kreftbehandling
Klinikk for kreft, kirurgi og transplantasjon
Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet

Klinisk aktivitet

For tiden er det knyttet 4 faste overleger i full stilling til hode/hals-kreft gruppen: Cecilie Delphin Amdal og Einar Dale (fyller én overlegestilling, begge er i 50 % klinisk aktivitet og 50 % forskning), Åse Bratland, Tien Maria Huynh og undertegnede. Øystein Flatebø er konstituert. I tillegg kommer 3 leger i spesialisering. Vi har behandlingsansvar for hode/hals-kreft (glandula thyroidea inkludert), non-melanoma hudkreft (strålebehandling og PDT) og benigne lidelser. Det meste av behandlingen foregår poliklinisk med ukentlig oppfølging av pasientene på ”strålepoliklinikken”. I den grad pasientene trenger innleggelse disponerer vi 15 senger på post A7. I tillegg har vi tre fulle poliklinikker i uken til nyhenvisninger og etterkontroll av pasienter (15-20 pasienter per gang). To dager i uken er det PDT poliklinikk med 8 pasienter satt opp hver gang. Aktivitetstall for nyoppstartet strålebehandling i 2014 er som følger: hode/hals - 379 pasienter, hud - 201 pasienter og gl. thyroidea - 22 pasienter. Siste statistikk for PDT (2012) var 805 pasienter hvorav 115 nyhenviste, 3233 behandlete lesjoner (AK + BCC). Vi antar at det var av samme størrelsesorden i 2014.

Benigne lidelser omfatter endokrin eksofthalmus og choroidale hemangiomer. Det dreier seg om anslagsvis 10 pasienter i året.

Forskningsaktivitet

Vi har samarbeidet med DAHANCA siden 1994. Den siste studien vi deltok i var DAHANCA 19. Man randomiserte der mellom standard behandling (konkomitant radiokjemoterapi) og samme behandling + Zalutumumab, et antistoff mot EGFr. Mindre enn 50 % av de spurte samtykket i å delta. Vi inkluderte 100 pasienter som skal følges i 5 år. Studien ble lukket i juni 2012. En del av pasientene følges fortsatt på poliklinikken. Så langt synes det ikke å være noen forskjell mellom de to armer.

På forespørsel fra MSD startet vi inneværende år to studier vedrørende immunterapi med PD1-hemmeren Pembrolizumab: MK-3475 Protocol 048 og MK-3475 Protocol 055. I først nevnte inkluderes pasienter med residiverende/metastaserende

plateepitelkarsinom i hode/hals-regionen til første linjes behandling med 1) monoterapi med Pembrolizumab, eller 2) pembrolizumab + cisplatin/5FU, eller 3) standard behandling med cetuximab + cisplatin/5FU (EXTREME regimet). Planen er å inkludere 780 pasienter. I denne studien deltar også Bergen.

I MK-3475 Protocol 055 inkluderes pasienter med residiverende/metastaserende plateepitelkarsinom i hode/hals-regionen som er resistente for platinaderivater (cis/carbo) og cetuximab, og som ikke er egnet for lokal behandling. Her kom vi med helt mot slutten og fikk bare inkludert 3 pasienter før studien ble lukket 14.10.15.

Åse Bratland har søkt REK om en Fase I studie med strålesensibilisator (DNA-PK inhibitor) ved blant annet hode/hals-kreft. Videre jobbes det med studier med immunterapi (PD-1 hemmer) som strålesensibilisator ved rebestråling av plateepitelkarsinom i hode/hals-regionen. Dette ligger noe lengre frem i tid.

Av andre industrielt initierte studier har vi STEVIE-studien med vismodegib (hedgehog-hemmer) for avansert basallcellekarsinom. Her stoppet man å inkludere pasienter for en tid tilbake og studien lukkes 02.11.15.

Så har vi CLDE225A2402: Dette er en multinasjonal studie hvor hensikten er å kartlegge den kliniske håndteringen av lokalavansert basallcellecarsinom: ”Global non-interventional study to understand management of difficult to treat patients with locally advanced basal cell carcinoma (LaBCC)”. Vi har forpliktet oss til å inkludere 20 pasienter hvorav 14 er inkludert så langt. Sponsor er Novartis og den kommer som ledd i at firmaet lanserer en hedgehog-hemmer i løpet av kort tid.

RIOT H&N studien (Re-Irradiation or Other Treatment of patients with Head and Neck cancer unsuited for radical RT; Evaluation with Patient Reported Outcome) har som mål å undersøke effekt av behandling hos hode/hals-kreft pasienter som ikke får standard kurativ behandling. Blant disse er pasienter med tilbakefall eller ”2nd primary” i hode/hals-regionen som re-bestråles. Studien åpnet for pasientinkludsjon 01.06.15.

Cecilie Amdal er engasjert i internasjonal uttesting av et revidert spørreskjema for måling av livskvalitet hos hode/hals-kreft pasienter.

Tittel: An international phase IV field study for the reliability and validity of the EORTC Head and Neck Cancer Module H&N43. P.g.a. endring i behandlingsopplegg er det behov for en revisjon av spørreskjemaet. Dette er siste fase av uttestingen. Det skal totalt rekrutteres 650 pasienter. Vi har rekruttert 100 pasienter, oppfølging pågår.

Cecilie samarbeider ellers med professor Simon N Rogers, University Hospital Aintree, Liverpool om innføring av pasient-rapporterte utfall (PRO) som del av klinisk praksis for pasienter med hode/hals-kreft (del av klinisk stipend fra Kreftforeningen). Pasientene skal svare på spørreskjema før de kommer inn til lege, slik at det kan brukes under konsultasjonen. Som del av dette vil vi teste ut norsk versjon av et validert engelsk pasient bekymringsskjemaet: **Patient Concerns Inventory (PCI)**.

Einar Dale er vår proton mann. Som fysiker er han spesielt kvalifisert til det. Det har i en periode vært satt av én dag i uken for innsamling av nødvendige data (laboratoriedata, bildediagnostikk, etc.) og utforming av søknad. Så langt i 2015 er det henvist 3 pasienter med hode/hals-kreft. Det dreier seg om spesielle histologier hvor det ikke har vært behov for elektiv hals (teknisk krevende med protoner). Vanligvis er pasientene i 20-30 års alder, og vår viktigste samarbeidspartner er Heidelberg. Det har også hendt at vi har henvist pasienter til behandling med karbonioner ved CNAO (Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica), Italia.

Som en del av RIOT studien jobber Einar med dosepainting (**RI**DPAIN**T**: **Re**Irradiation with FDG-PET guided **Dose-PAINT**ing for recurrent and second primary head and neck cancer). Studien er godkjent av REK. Vi har valgt oss ut hode/hals-kreft pasienter med residiv som skal rebestråles. Metoden er under etablering: PET-basert med dose painting by contours (DPBC), dvs. at man velger ut et begrenset sett med konturer, ut i fra SUV verdier, innenfor det tradisjonelle GTV. Disse GTV-PET volumene boostes. Målet er å bedre lokoregional kontroll. Einar har sendt abstract til ESTRO møtet i Torino, Italia april/mai 2016 og er snart klar til å behandle pasienter med metoden.

Einar har også et prosjekt med retrospektiv gjennomgang av PET undersøkelser brukt til planlegging av stråleterapi hos hode/hals-kreftpasienter på Radiumhospitalet i perioden 2007-2013. Man skal se på SUV verdier versus ulike overlevelsparametre.

◀◀ Det skal utarbeides Nasjonalt Handlingsprogram for hode/hals-kreft. Den nasjonale gruppen under ledelse av J.F. Evensen satser på å sende inn forslag sommeren 2016.

Nylig hadde vi besøk av professor Gerald Fogerty, University of Technology, Sydney, NSW, Australia. Ikke uventet var Fogerty svært opptatt av hudkreft- behandling, melanom så vel som non-melanom. Han forsøker å få til en studie der man skal randomisere mellom strålebehandling og PDT av basallcellekarsinom. Studien skal gjøres i regi av ANZMTG (Australia and New Zealand Melanoma Trials Group). Vi er invitert til å delta, det blir i så fall først neste år.

Avslutningsvis skal det nevnes at undertegnede er satt til å lede gruppen som skal utarbeide Nasjonalt handlingsprogram for hode/hals-kreft. Vi satser på å kunne sende inn forslag til Helsedirektoratet før sommeren 2016.

Slik går no dagen.

Litteraturreferanser

Delineation of the neck node levels for head and neck tumors: A 2013 update. DAHANCA, EORTC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, RTOG, TROG consensus guidelines
Vincent Grégoire et al., Radiotherapy and Oncology, Volumen 110, Issue 1, January 2014, Pages 172–181
CT-based delineation of organs at risk in the head and neck region: DAHANCA, EORTC, GORTEC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, NRG Oncology and TROG consensus guidelines
Charlotte L. Brouwer et al., Radiotherapy and Oncology, Volume 117, Issue 1, October 2015, Pages 83–90

Advances in Radiotherapy for Head and Neck Cancer
Vincent Grégoire et al., Journal of Clinical Oncology, October 10, 2015 vol. 33 no. 29 3277-3284

Nytt fra Norsk Nevro-Onkologisk Interessegruppe

Norsk Nevro-Onkologisk Interessegruppe (NNOIG) har pr i dag ikke formelt styre eller leder. Undertegnede har de siste årene hatt en uformell rolle som leder og fra 2013 har man igjen hatt egen parallellsesjon på Onkologisk Forum, samt at en både i 2013 og 2015 hadde nevroonkologiske plenumsinnlegg.



Petter Brandal
Onkolog, Oslo Universitetssykehus
- Radiumhospitalet

Undertegnede har gjennom flere år hatt et ønske om å revitalisere NNOIG. Nøyaktig hvordan dette skal skje er ikke avklart og må diskuteres mellom de ulike partene som kan tenkes interessert og som bør involveres.

Helt avgjørende er at man har legitimitet og det betinger at man både geografisk og faglig klarer å finne en god balanse. Formålet med en slik revitalisering må være å øke oppmerksomheten rundt nevroonkologi, heve det faglige nivået på alt fra basalforskning til diagnostikk og behandling, og kanskje ikke minst se til at det kan tilbys intervensjonsstudier for flere av pasientgruppene. I forkant av og deretter i forbindelse med Onkologisk Forum i 2014 ble man enig om at det skulle etableres en arbeidsgruppe som skulle initiere arbeidet med en revitaliseringsprosess, en arbeidsgruppe bestående av to onkologer, to nevrokirurger og en radiolog. Denne gruppen har ennå ikke kommet i gang med arbeidet, men det vil tas initiativ til at det skjer i løpet av 2016. Selv om noen spesialiteter er veldig sentrale, så ser man for seg at alle fagfolk som ønsker å bidra vil være hjertelig velkommen som medlemmer.

Årets program for den nevroonkologiske sesjonen på Onkologisk Forum var variert og inkluderte faglig gjennomgang om behandling av lavgradige gliomer samt innlegg rundt det alltid vanskelige temaet hjernesvulst, epilepsi og førerkort. Videre orienterte Kreftregisteret om status for nasjonalt kvalitetsregister for primære svulster i CNS og det var fokus på pakkeforløp og handlingsprogram (se nedenfor). Man gjennomgikk europeisk baserte hjernesvulstrelevante studier som det etter hvert er en del av, studier som er aktuelle for norske pasienter og til slutt fikk man et sveitsisk perspektiv på behandling av høygradige gliomer fra kollega Andreas Hottinger.

Arbeidet med nasjonalt handlingsprogram for hjernesvulster ble første gang igangsatt i 2009, men aldri fullført. Helsedirektoratet er oppdragsgiver, men de er selvsagt avhengig av deltagelse fra fagmiljøet. Et nytt forsøk ble initiert med et møte i mars 2014. 13 ulike personer var forespurt fra Helsedirektoratet via de regionale helseforetakene og 12 av disse møtte. Arbeidet kom godt i gang og man har delt inn i kapitler som vil være relativt uavhengige av hverandre. Ganske raskt etter dette første møtet ble det imidlertid et veldig fokus på pakkeforløpene, inkludert Pakkeforløp for hjernekreft, og arbeidet med handlingsprogram har deretter blitt liggende. Planen er at man skal gå videre med handlingsprogrammet og forhåpentligvis kunne ferdigstille det i 2016.

Arbeidet med Pakkeforløp for hjernekreft ble initiert i juni 2014, første versjon fra arbeidsgruppen ble sendt til Helsedirektoratet medio september 2014 og det ble finpusset i et samarbeid mellom arbeidsgruppen og Helsedirektoratet på vårparten 2015. Pakkeforløpet ble implementert 01.09.15 og under diskusjonen på Onkologisk Forum, der det var flest nevrologer til stede, så virket det som om de fleste erfaringene så langt var positive. Man har hittil ikke blitt oversvømt av pasienter som henvises til dette pakkeforløpet, men det vil nok ta noe mer tid før man får gjort seg flere erfaringer. Det skal presiseres at det er høygradige primære hjernesvulster, uavhengig av histologisk subtype, som inngår i forløpet. For metastaser, CNS-lymfomer og barnesvulster har man egne pakkeforløp. Ønsket fra fagmiljøet om å kalle pakkeforløpet "Pakkeforløp for hjernesvulst" ble ikke imøtekommet.

Oppsummeringsvis kan man fastslå at det i 2016 vil være viktig å ferdigstille arbeidet med handlingsprogrammet og at det er et ønske om å revitalisere NNOIG. Gledelig nok er det en økende nevroonkologisk forskningsaktivitet og flere terapeutiske muligheter for en del av våre nevroonkologiske pasienter, noe man ser annet sted i dette nummer av OnkoNytt.



Torsdag 4. februar

17.00 Velkommen og nytt fra NOF
v/ overlege dr med Stein Sundstrøm, styreleder NOF

Cancer vesicae og cancer testis

17.15 Epidemiologi, patologi og kirurgisk behandling av cancer vesicae
v/ dr Rolf Wahlqvist, Oslo Universitetssykehus, Oslo

17.55 Pause

18.10 Strålebehandling og systembehandling av cancer vesicae i kurativ og palliativ setting
v/ dr Heidi Knobel, St. Olavs Hospital, Trondheim

19.00 Pause

19.15 Epidemiologi, patologi og behandling av cancer testis
v/ dr Torggrim Tandstad, St. Olavs Hospital, Trondheim

19.50 Kasuistikker, del 1

20.20 Slutt

20.30 Middag

Fredag 5. februar

Cancer prostatae

08.45 Epidemiologi, screening og patologi av cancer prostatae og om watchfull waiting versus active surveillance for de som ikke behandles
v/ professor Jonas Hugosson, Sahlgrenska Akademien, Göteborg, Sverige

09.30 Kirurgisk behandling, har roboten overtatt?
v/ professor Jonas Hugosson, Sahlgrenska Akademien, Göteborg, Sverige

10.00 Pause

10.15 Radiotherapy of prostate cancer, past, present and future
v/ professor David Dearnaley, The Institute of Cancer Research and The Royal Marsden, UK

11.15 Systemisk behandling av cancer prostatae: hormon-, kjemo-, radium- og immunoterapi
v/ dr Andreas Stensvold, Sykehuset i Østfold, Fredrikstad

12.00 Lunsj

Cancer renis

13.00 Epidemiologi, patologi og kirurgisk behandling av cancer renis
v/ dr Karin Margrethe Hjelle, Haukeland Universitetssykehus Bergen og Kreftregisteret

13.30 Onkologisk behandling av avansert og metastatisk cancer renis: en ny tidsepoke
v/ dr Frede Donskov, Aarhus Universitetshospital, Aarhus, Danmark

14.15 Pause

14.30 Onkologisk behandling i bekkenområdet: konsekvenser for seksuallivet
v/ Tore Borg, Oslo Universitetssykehus, Oslo

15.00 Kasuistikker, del 2

15.20 Oppsummering
15.30 Slutt

Invitasjonen går til LiS i onkologi. Informasjon: René van Helvoirt, rene.helvoirt@sshf.no

Annonce

Annonce

Immunologiske sjekkpunkthemmere – en snart utdatert oversikt

Immunterapi er blitt omtalt som den nye behandlingsmodaliteten for kreft, og det snakkes om et paradigmeskifte innenfor kreftbehandling (1). Særlig gjelder dette en type medikamenter som på engelsk kalles immune checkpoint inhibitors, på norsk immunologiske sjekkpunkthemmere eller kontrollpunkthemmere, som i løpet av kort tid har endret behandlingsmuligheter og prognoser ved flere alvorlige kreftsykdommer.



Elin Aamdal
Lege i spesialisering og stipendiat ved
Avdeling for kreftbehandling,
Oslo Universitetssykehus

Foreløpig vet vi mest om bruken av dem ved inoperabelt melanom, en sykdom som tidligere er blitt betegnet som uhelbredelig, men hvor det nå fins evidens for langtidsoverlevelse.

Enkelte hevder at disse pasientene er kureret fra sin sykdom (2). Imidlertid er det god dokumentasjon for effekt ved behandling av metastatisk ikke-småcellet lungecancer (NSCLC), klarcellet nyrecellegcarcinom og som adjuvant behandling etter kirurgi for stadium III melanom, indikasjoner som nå er godkjent av Food and Drug Administration (FDA) for bruk av sjekkpunkthemmer. I tillegg er det lovende resultater i tidlige kliniske studier for flere andre kreftsykdommer, og utprøving pågår nå på et bredt spekter av cancerdiagnoser, inkludert kombinasjoner med kjemoterapi, strålebehandling, målrettet behandling og andre typer immunterapi. Denne artikkelen er et forsøk på å gi en klinisk oversikt over et felt i hastig utvikling.

Immunologisk sjekkpunkt

Et immunologisk sjekkpunkt kan defineres som et protein eller signalvei som under vanlige fysiologiske forhold er nødvendig for å vedlikeholde immunologisk selvtoleranse og justere varighet og kaliber av immunrespons for å minimere skade i eget vev (3). Tumorceller vet å utnytte seg av dette og kan oppnå immunologisk toleranse ved å påvirke ekspresjon av slike sjekkpunkter. Med utgangspunkt i hva som i dag er klinisk relevant dreier terapeutisk hemming av sjekkpunkter seg om å modulere den antigen-spesifikke T-celle responsen ved å fremme co-stimulerende signaler eller

motvirke hemmende signaler. Mange kontrollpunkter er identifisert, og det oppdages stadig flere.

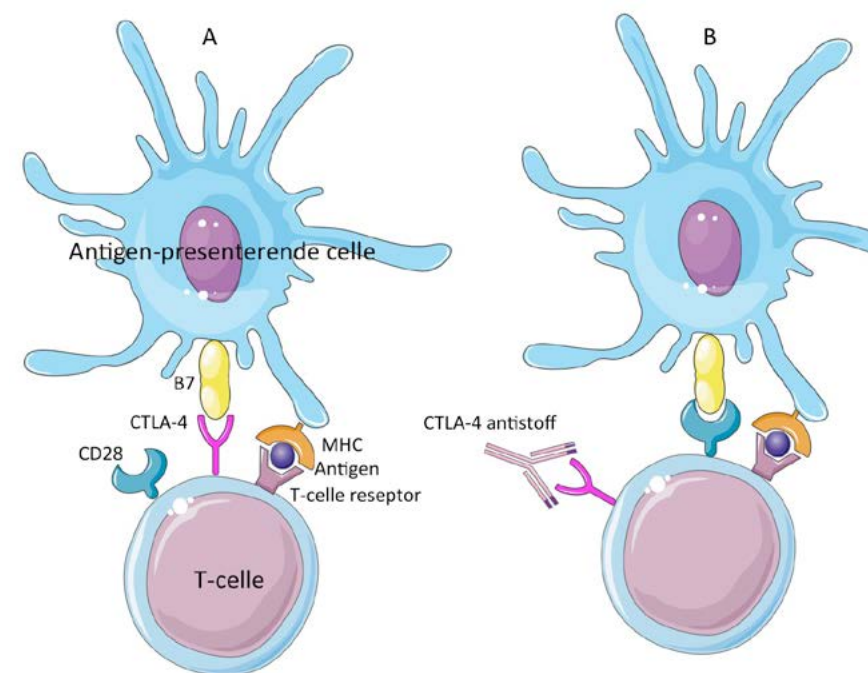
CTLA-4

Jim Allison et.al beskrev på 90-tallet kontrollpunktet cytotoxisk T-lymfocyt-assosiert antigen 4 (CTLA-4)/CD28/B7 og genererte et antistoff som kunne blokkere CTLA-4 (4). CTLA-4 uttrykkes på aktiverte T-celler. I tillegg til antigen-presentasjon avhenger T-celle respons av et co-stimuli mediert via B7, uttrykt på antigen-presenterende celler, som binder seg til CD28, uttrykt på T-celler. CTLA-4 har en høyere affinitet for liganden B7 enn CD28 og nedregulerer dermed T-celle aktivering ved å hemme det nødvendige tilleggsignalet. Dette skjer sentralt og tidlig i en immunrespons, og blir ofte referert til som en brems grunnet et skifte mot nedregulering av CD4+ helper- og CD8+ effektor-celler mot en oppregulering av immunsupprimerende CD4+25+ regulatoriske T-celler. Hemming av CTLA-4 faciliterer videre T-celle aktivering ved å unngå denne immunedreguleringen som ellers finner sted og er også sett å deplere regulatoriske T-celler i tumor mikromiljø. Ytterligere virkningsmekanismer kan ikke utelukkes.

Terapeutisk CTLA-4 blokkade

Langtidsoverlevelse ved CTLA-4 hemmer i metastatisk melanom

Ipilimumab (Yervoy®) er et human monoklonalt IgG (G1) antistoff som hemmer CTLA-4. I en randomisert fase 3-studie med 676 pasienter med inoperabelt melanom ble ipilimumab 3mg/kg IV hver 3.uke, totalt 4 kurer, testet mot peptidvaksinen gp100 eller kombinasjonen i mangel på standardbehandling ved denne diagnosen (5). Studien var den første til å vise økt median overlevelse ved metastatisk melanom (hhv. 10.1 mnd ved ipilimumab, 6.4 mnd ved gp100 og 10.0 mnd ved ipilimumab+gp100). 2-års overlevelse



Figur 1. CTLA-4 sjekkpunkt. Antigen-presentasjon til T-cellen. A - T-cellen inaktiveres når CTLA-4 binder seg til B7 og forhindrer det co-stimulerende signalet mediert via CD28-B7. B - CTLA-4 antistoff binder seg til CTLA-4. B7 binder seg til CD28 på T-cellen, og T-cellen aktiveres.

var også til fordel for ipilimumab monoterapi (23.5%, vs. 21.6% ipilimumab+gp100 vs. 13.7% gp100). Dette var bakgrunnen for at FDA godkjente ipilimumab på indikasjonen metastatisk melanom i 2011. Overlevelsedata fra 4242 melanom-pasienter i tidligere fase-2/3 studier og "expanded-access"-programmer for ipilimumab viste median overlevelse på 9.5 mnd og en 3 års overlevelse på 20-26% avhengig av eventuell tidligere behandling (6-7). Follow-up var inntil 10 år, og man observerte et platå av overlevelseskurven fra omkring 3 år som holdt seg stabilt, hvilket er indikativt for langtidsoverlevelse. En slik effekt er tidligere ikke observert i denne pasientgruppen.

Bivirkninger ved CTLA-4 hemmer

I nevnte fase-3 studie rapporterte 22.9% grad 3-4 bivirkninger som ble vurdert medikamentrelatert (5). De vanligste bivirkningene inkluderte utslett/kløe, fatigue kvalme, diaré og anoreksi. Et nytt spekter med inflammatoriske bivirkninger ble tidlig beskrevet og kjent som immun-relaterte bivirkninger (8). Hodi et al.(5) rapporterte grad 3-4 immun-relaterte bivirkninger hos 14.5% hos gruppen som fikk ipilimumab monoterapi. En senere rapport om livskvalitet fra denne studien fant ingen signifikant negativ påvirkning i ipilimumab-armene i behandlingsperioden (9).

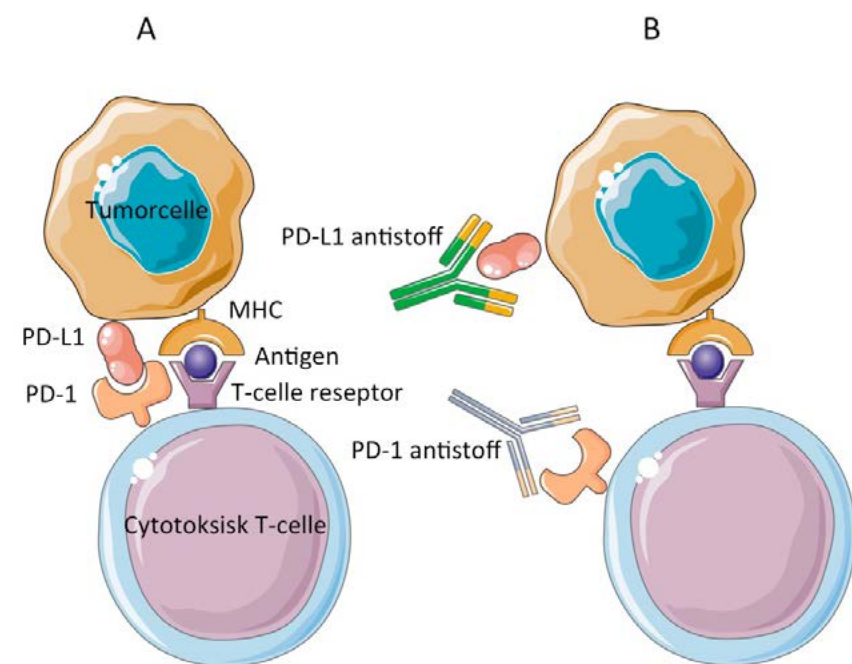
Reinduksjon med ipilimumab kan vurderes ved senere progresjon hvis det tidligere var ikke-progressiv sykdom i minimum 3 måneder etter første behandlingsrunde og eventuell toksisitet ikke innebar behandlingsavbrudd eller var av alvorlig grad. Det fins foreløpig kun dokumentasjon fra studier med et begrenset antall pasienter, men disse rapporterer sykdomskontroll hos inntil 2/3 av pasientene, og det er ikke sett økt toksisitet ved rebehandling (10-11). Virkningsmekanismen ved ny respons er ikke kjent, men mulige teorier går ut på at det kan være en forsterking av allerede etablert

immunrespons, eventuelt at sykdomsprogresjon kan gi opphav til nytt antigenreportoir som ikke er gjenkjent av eksisterende T-celle populasjon, men at rebehandling kan ekspandere nye T-celle kloner spesifikke for nye antigener (11). Det er ikke publisert data for effekt av ipilimumab etter PD-1 hemmer i større studier, men foreløpige resultater fra en studie som ser på sekvensert behandling med nivolumab og ipilimumab var i favør av denne rekkefølgen (12).

Adjuvant behandling med ipilimumab etter regional lymfeknutedisseksjon for stadium III melanom er nylig blitt godkjent av FDA på bakgrunn av en fase-3 EORTC studie med 951 pasienter som viste signifikant høyere median residivfri overlevelse i behandlingsarmen (26.1 mnd vs.17.1) (13). Pasienter ble randomisert til placebo eller ipilimumab 10 mg/kg hver 3. uke, totalt 4 kurer og deretter hver 3. mnd opp til 3 år. Toksisitet var imidlertid nokså uttalt med grad 3-4 bivirkninger rapportert hos 54% i behandlingsarmen og 25% i placeboarmen. 49% av pasientene i ipilimumab-gruppen måtte avslutte behandling grunnet medikamentrelaterte bivirkninger og kun 7% fullførte hele behandlingsprogrammet. 1% (5 pasienter) døde som følger av behandlingsrelaterte bivirkninger inkludert colitt, myocarditt og Guillain-Barré syndrom.

CTLA-4 hemming ved andre kreftsykdommer

De fleste kliniske studier med CTLA-4 hemmer har fokusert på melanomer av kutan opprinnelse. Det fins begrenset litteratur når det gjelder uvealt melanom og melanom med utgangspunkt i slimhinner, men sykdomsstabilisering inkludert komplette responser er rapportert (14-15). For prostatakreft så det initialt lovende ut, men ipilimumab 10 mg/kg, men lyktes ikke å vise en signifikant bedring i overlevelse når sammenliknet med placebo etter strålebehandling i en fase 3-studie med 799 pasienter med



Figur 2. PD-1/PD-L1 sjekkpunkt. PD-L1 oppreguleres i tumor. A - PD-L1 binder seg til PD-1 på T-cellen og nedregulerer T-cells aktivitet. B - PD-1 antistoff eller PD-L1 antistoff binder seg til hhv. PD-1 eller PD-L1, det hemmende signalet oppheves og T-cells aktivitet oppreguleres.

metastatisk kastraksjonsrefraktær prostatacancer som progredierte etter docetaxel (16). CTLA-4 hemmeren tremelimumab er i tidlige kliniske studier vist å kunne indusere varige responser ved metastatisk melanom (17-18), men har ved en fase 3-studie ikke vist signifikant økt overlevelse mot DTIC (19). Akseptabel toksisitet og tilfeller av respons med CTLA-4 hemmer ved metastatisk sykdom er beskrevet i tidlige kliniske studier for mesotheliom (20), hepatocellulært carcinom (21), adenocarcinom i øvre GI-tractus (22) og sammen med gemcitabine 1000 mg/m² for metastatisk pancreascancer (23). En fase-1 doseeskaleringsstudie med tremelimumab + sunitinib for metastatisk nyrekreft viste en responsrate på 43%, men uttalt toksisitet i form av akutt nyresvikt ble observert hos flere pasienter (24). CTLA-4 antistoff har i tidlige kliniske studier ikke lyktes med å vise kliniske resultater ved flere kreftsykdommer også inkludert lungecancer (25-28).

PD-1/PD-L1

PD-1 (Programmed Death-1) er et annet immunregulerende protein uttrykt på mange tumorinfiltrerende T-celler. Sammen med ligandene PD-L1 og PD-L2 danner PD-1 et immun sjekkpunkt. PD-L1 uttrykkes og oppreguleres ofte på tumorceller og celler i tumor mikromiljø hvor den supprimerer cytokinproduksjon og aktivitet til PD1+ tumorinfiltrerende CD4+ og CD8+ T celler. PD-L2 uttrykkes primært på antigenpresenterende celler. Effekten av PD-1/PD-L1-blokkade er altså lokal i tumor, i motsetning til ved CTLA-4 hemmer, hvor den systemiske effekten er dominerende. Antistoffer mot liganden PD-L1 er også utviklet, men bruk er i dag kun som del av protokollerte studier.

Terapeutisk PD-1/PD-L1 blokkade

Hemming av interaksjonen PD-1/PD-L1 interaksjonen har vist gode resultater ved flere kreftsykdommer. Også her er melanom en foregangssykdom, men det er god dokumentasjon for effekt

ved flere andre cancere. Follow-up er kortere enn ved ipilimumab da PD-1 hemmer har vært kortere i klinisk bruk, men data tyder på langtidsoverlevelse, med en utflating av halen av kurven. To antistoffer som blokkerer denne interaksjonen har hittil blitt godkjent av FDA, nemlig de humane monoklonale (IgG4) PD-1 antistoffene pembrolizumab (Keytruda®) og nivolumab (Opdivo®). Det er ennå uvisst hvor lenge behandling med PD-1 hemmer er nødvendig for optimal respons, men praksis er at behandling gis kontinuerlig hver 2.-3.uke i inntil 2 år med mindre det er progresjon eller toksisitet som krever seponering. Bivirkninger ved PD-1 antistoffer er generelt mindre hyppige og uttalte enn ved CTLA-4 blokkade, med færre rapporterte behandlingsrelaterte dødsfall, og omfatter fatigue, asteni, muskel- og skjelettsmerter, feber, anoreksi, kvalme, diaré, hudutslett, pneumonitt, kreatininforhøyelse og hypotyreose (29-33). Som ved ipilimumab kan i prinsippet alle organer affiseres. Kliniske resultater for PD-1/PD-L1 hemmere ved ulike cancerdiagnoser er summert nedenfor.

Melanom

Det foreligger god dokumentasjon for behandlingseffekt av PD-1 hemmer ved inoperabelt melanom. I 2014 godkjente FDA nivolumab og pembrolizumab for behandlingsrefraktær metastatisk melanom.

I en studie ble 418 tidligere ubehandlede pasienter med BRAF vill-type metastatisk melanom randomisert til behandling med nivolumab 3 mg/kg hver 2.uke + placebo eller DTIC 1000 mg/m² hver 3.uke + placebo (32). 1-års overlevelse og PFS var begge signifikant høyere i nivolumab-gruppen (72.9% vs. 42.1% og 5.1 mnd vs. 2.2 mnd). Responsraten var 40 % i nivolumab-armen mot 13.9% i DTIC-armen. Bedre overlevelse ved nivolumab enn ved DTIC ble sett ved alle subgrupper, og i tillegg var toksisitet høyere i kjemoterapi-armen (17.6% vs. 11.7% grad 3-4 bivirkninger).

I en stor fase 1-studie med 173 pasienter som hadde progrediert etter ipilimumab, ble pasienter randomisert til behandling med pembrolizumab 2 mg/kg eller 10 mg/kg hver 3. uke (30). Det var ingen signifikant forskjell mellom toksisitet og responsrater (26%) i de to behandlingsgruppene. Respons var sett å være langvarig, median varighet ikke nådd. Median PFS var 22 uker for pembrolizumab 2 mg/kg og 14 uker for 10 mg/kg hvilket indikerer at det her ikke nødvendigvis eksisterer et dose-respons forhold.

I en fase 3-studie ble 834 pasienter med avansert melanom randomisert til pembrolizumab 10 mg/kg hver 2.uke, pembrolizumab 10 mg/kg hver 3.uke og ipilimumab 3 mg/kg hver 3.uke (29). Klinisk nytteverdi var lik i begge pembrolizumab-armene. Både 6 måneders-PFS og 1-års overlevelse var signifikant til fordel for pembrolizumab (hhv. 46.4-47.3% vs. 26.5% og 68.4-74.1% vs. 58.2%). Median overlevelse var ikke nådd i noen av studiearmene. Toksisitet var lavere ved behandling med begge doser pembrolizumab enn ved ipilimumab. Behandling med nivolumab 3 mg/kg hver 2.uke mot DTIC 1000 mg/m² hver 3.uke ved metastatisk melanom etter progresjon på ipilimumab, eller ipilimumab og BRAF hemmer ved BRAF mutert sykdom, har i en randomisert, kontrollert fase 3-studie med 405 pasienter vist en signifikant høyere responsrate (38% vs. 5%) (33). I nivolumab-armen var median varighet av respons ikke nådd, og 87% av responsene var varige på analysetidspunktet. Ekspresjon av PD-L1 i svulstvev var forbundet med høyere responsrate, men det ble også sett effekt i pasienter med svulster som ikke uttrykket PD-L1. Det var ingen forskjell i PFS i intention-to-treat analyse (4.7 vs. 4.2 mnd). Grad 3-4 toksisitet var vanligere ved nivolumab (12% vs. 9%).

I en interim-analyse av en randomisert fase-II studie utført i en lignende populasjon ble 540 pasienter randomisert til pembrolizumab 2 mg/kg, pembrolizumab 10 mg/kg eller klinikers valg av kjemoterapi (31). Det var ved analyse av data 48% crossover fra kjemoterapi-armen til pembrolizumab. Risiko for død eller progresjon var signifikant lavere ved pembrolizumab enn ved kjemoterapi (HR 0.57 ved 2 mg/kg og HR 0.50 ved 10 mg/kg). Det var ingen signifikant forskjell i PFS mellom gruppene (2.9 i begge pembrolizumab-armene vs. 2.7 i kjemoterapi-armen). Data for total overlevelse forelå ikke på publikasjonstidspunktet. Grad 3-4 toksisitet var høyere i kjemoterapi-armen (26% vs. 14% i pembrolizumab 10 mg/kg og 11% i pembrolizumab 2 mg/kg). Dette bekrefter tidligere data (36). Man så her en responsrate på 38% hvor 81% var pågående på analysetidspunktet.

Follow-up ved PD-hemmere er kortere enn ved ipilimumab, men oppfølging av 107 tidligere tungt behandlede pasienter som mottok nivolumab som del av en fase 1 doseeskaleringsstudie har vist 62% 1-års overlevelse og 43% 2-årsoverlevelse (34), altså bedre enn ved ipilimumab.

Respons etter reinduksjon med PD1 antistoff ved metastatisk melanoma er beskrevet (35). Studier med adjuvant PD-1 hemmer etter kirurgi for stadium III melanom er pågående.

NSCLC

PD-1 hemmer er blitt brukt kortere ved lungecancer enn ved melanom, men det foreligger også her god dokumentasjon.

Tidlige kliniske studier med nivolumab i ulike doseringer ved pulmonalt plateepitelcarcinom har vist responsrater på 14.5-17%, hvor flere av disse var varige (37-38). 1-, 2- og 3-års overlevelse ved 3 mg/kg, dosen brukt ved fase-3 studier, er rapportert hhv. 56%, 42% og 27% (38). Grad 3-4 toksisitet er rapportert hos 14-17% og er av lignende karakter som sett ved melanom, men med mulig høyere forekomst av pneumonitt.

En randomisert fase 3-studie har vist økt median overlevelse ved inoperabelt plateepitelcarcinom med nivolumab 3 mg/kg hver 2.uke sammenlignet med docetaxel 75 mg/m² hver 3.uke (9.2 vs. 6.0 mnd) når gitt etter tidligere platin-holdig kjemoterapi (39). Risiko for død var 41% mindre med nivolumab (HR 0.59). Det var dessuten betydelig forskjell i 1-års overlevelse (24% ved docetaxel vs. 42% ved nivolumab.) Responsrater lå signifikant høyere for nivolumab (20% vs. 9%) og median varighet av respons for nivolumab var ikke nådd ved publikasjon. Det var ingen forskjell i responsrater mellom svulster med høyt og lavt nivå av PD-L1. Det vil si liten nytte av PD-L1 som biomarkør. Det var rapportert lavere toksisitet i nivolumab-armen. Studien førte til at nivolumab i 2015 ble FDA-godkjent som behandling for plateepitelcarcinom etter progresjon på platin-basert kjemoterapi.

En senere randomisert fase 3 studie med nivolumab 3 mg/kg hver 2.uke mot docetaxel 75 mg/m² hver 3.uke med 582 pasienter med NSCLC med annen histologi enn plateepitelcarcinom og progresjon etter platin-holdig kjemoterapi viste signifikant lengre median overlevelse ved nivolumab enn ved docetaxel (12.2 mnd vs. 9.4 mnd) (40).

PFS var imidlertid signifikant høyere i docetaxel-armen enn i nivolumab-armen (2.3 mnd vs. 4.2 mnd), men 1-års progresjonsfri overlevelse var signifikant høyere ved nivolumab (19% vs. 8%), hvilket illustrerer at PFS er et mindre egnet endepunkt ved immunterapi studier. 1-års overlevelse var signifikant høyere ved nivolumab (51% vs. 39%). Ved PD-L1 negative tumorer, ble det ikke sett signifikant forskjell i overlevelse mellom de to



Til tross for omfattende forskning er ingen klinisk brukbar prediktiv biomarkør identifisert hverken for bruk med CTLA-4 hemmer eller PD-1/PD-L1-hemmer.

Immun sjekkpunktblokkade har gitt signifikant økt overlevelse i randomiserte studier ved inoperabelt melanom, metastatisk NSCLC og metastatisk nyrecancer.

behandlingsarmene. Toksisitet var høyere i kjemoterapi-armen. Studien ledet til en utvidelse av FDA-godkjennelsen for nivolumab til også å involvere NSCLC-pasienter av annen histologi enn platepitelcarcinom.

Pembrolizumab 2 mg/kg eller 10 mg/kg hver 3.uke eller 10 mg/kg hver 2.uke ble undersøkt i en studie med 495 pasienter med NSCLC hvor majoriteten tidligere hadde mottatt behandling (41). Grad 3-4 toksisitet ble rapportert hos 9.5% av pasientene og var av samme art som ved nivolumab. Median overlevelse var 12.0 mnd. Responsraten var 19.4%, og median varighet av respons var 12.5 mnd. Man fant at PD-L1 var av nytte som biomarkør da det var høyere responsrate ved PD-L1 positive svulster. Median overlevelse var i denne subgruppen ikke nådd. Studien førte til at pembrolizumab i 2015 ble godkjent av FDA i 2.linje for non-småcellet lungecancer sammen med en diagnostisk test som analyserer PD-L1 ekspresjon i tumor.

Nyrekreft

Nivolumab ble nylig godkjent av FDA til bruk ved metastatisk klarcellet nyrecancer etter progresjon på angiogenesehemmer. Dette var basert på en randomisert fase 3-studie som viste en signifikant overlevelsesegevinst på 5.4 mnd til fordel for nivolumab 3 mg/kg hver 2.uke mot everolimus 10 mg/dag (25.0 vs.19.6 mnd) (42). Studien omfattet 821 pasienter med klarcellet nyrecancer som tidligere hadde mottatt angiogenesehemmer. Responsrate ble observert høyere ved nivolumab (25 % vs. 5%). Det ble beskrevet færre grad 3-4 bivirkninger i nivolumab-armen (19% vs.37%), og disse var av samme type som tidligere beskrevet ved PD-1 blokkade. Klinisk nytte ble observert uavhengig av PD-L1 ekspresjon. Varige responser >3 år etter avsluttet nivolumab-behandling inkludert 3-års overlevelse på 44% er beskrevet ved tidligere studier (43-44).

Blærekreft

PD-L1-antistoffet MPDL3280A har i en fase 1-studie med 68 tidligere behandlede pasienter med metastatisk blærekreft vist en respons hos 17 pasienter, hvorav 2 i komplett remisjon (45). Alle responser med unntak av én var varige på analysetidspunktet. Sannsynlighet for respons var høyere ved økt PD-L1 ekspresjon. 3% rapporterte behandlingsrelaterte grad 3 bivirkninger, ingen grad 4 toksisistet ble observert.

Ovariekreft

I en basket-studie hvor pasienter med ulike diagnoser mottok PD-L1 antistoff responderte 6% (1), mens 18% (3) hadde stabil sykdom som var varig ved analysetidspunkt (46). En fase 2-studie med 20 pasienter med platinresistente ovariecancer av blandet histologi som ble behandlet med nivolumab 1 mg/kg eller 3 mg/kg viste akseptabel toksisitet. Tre pasienter responderte, hvorav to gikk i komplett remisjon (3 mg/kg). 45% oppnådde sykdomskontroll. PD-L1 ekspresjon ble ikke funnet å være signifikant korrelert med respons (47).

Colorektalcancer

Varig respons etter behandling med PD-1 hemmer er observert (43), men effekt av PD-L1/PD-L1 blokkade i colorektalcancer har i tidlige studier generelt vært skuffende (46).

Pembrolizumab 10 mg/kg hver 2.uke viste i en fase-2 studie omfattende 41 pasienter med metastatisk progredierende colorektalcancer med og uten mikrosatelitt ustabilitet og defekt misparringsreparasjon (MSI-H og dMMR) responsrater på hhv. 40% og 0% (48). Median PFS ble ikke nådd i gruppen med MSI-H/ dMMR, men i gruppen uten var denne 2.2 mnd.

Defekt misparringsreparasjon opptrer i en liten fraksjon av colorektalcancere og var assosiert med et betydelig høyere gjennomsnittlig antall somatiske mutasjoner enn de “mismatch”-reparasjonsinntakte (1782 vs. 73), noe som er blitt relatert til denne subgruppens høye immunogenisitet og T-celle infiltrasjon i tumor mikromiljø.

Ventrikkeltcancer

I en fase 1b studie ble 39 PD-L1+ pasienter med residiv av adenokarsinom i ventrikkel behandlet med pembrolizumab 10 mg/kg (49). Grad 3-4 toksisitet ble sett hos 3 pasienter og behandlingsrespons var sett hos 12 pasienter, hvorav 11 var varige ved 6 mnd follow-up.

Hodgkin’s lymfom

I en fase 1-studie fikk 23 tungt førbehandlede pasienter med residiv av Hodgkins lymfom nivolumab 3mg/kg hver 2.uke til komplett respons, progresjon eller toksisitet som gjorde at de måtte avslutte behandling. Studien viste en responsrate på 87%. Fire pasienter hadde komplett remisjon. De tre pasientene som ikke ble definert som respondere hadde stabil sykdom. Median antall kurer var 16 (6-37).To pasienter avsluttet behandling grunnet toksisitet (50). Hode- og halskreft

Responsrate på 20% ved residiverende plateepitelcarcinom i hode- og halsregionen ble rapportert for pembrolizumab 10 mg/kg hver 2.uke (51). Responsraten var høyere hos de PD-L1+ tumorer (45.5% vs. 11.4%). Lignende resultater er sett i en annen basket-studie med PD-L1 antistoff (52). I ekspansjonsarmen av førstnevnte studie ble en fast dose på pembrolizumab 200 mg IV gitt hver 3.uke til 132 pasienter med residiv av plateepitelcarcinom i hode- og halsregionen (53). Grad 3-4 toksisitet ble observert hos 7.6%. Responsrate var 18.2%. 31.3% hadde stabil sykdom.

Trippel negativ brystkreft

Resultater fra en fase 1b-studie omfattende 27 tidligere tungt behandlede pasienter med PD-L1+ metastatisk trippel negativ brystkreft som fikk pembrolizumab 10 mg/kg hver 2.uke viste en responsrate på 18.5%, inkludert en komplett remisjon (54). Median PFS lå under 2 måneder, men hos respondere lå responsvarighet på 40 uker eller mer. Det var ingen sammenheng mellom respons og grad av PD-L1 uttrykk i tumor. Toksisitet var som ved andre studier med PD-1 blokkade. Et behandlingsrelatert dødsfall ble rapportert. Tidlige data fra en fase 1-studie omfattende PD-L1 hemmer hos 54 pasienter med metastatisk trippel negative brystkreft viste god toleranse og en objektiv responsrate på 19%, hvor ¾ var pågående responser (55).

Kombinasjonsbehandling

Mange studier utforsker nå om ulike kombinasjonsbehandlinger kan gi additiv eller synergistisk respons ved ulike diagnosegrupper. Strålebehandling og enkelte typer kjemoterapi gir cytogen celledød, hvilket kan være immunmodulerende blant annet ved frigjøring av antigener og suppresjon av regulatoriske T celler. Dette gir et godt rasjonale for kombinasjonsbehandling med sjekkpunkthemmer. I tillegg kan man argumentere for at lengre tid til eventuell respons ved sjekkpunktblokkade er vanligere enn ved flere andre typer tumorrettet behandling, og derfor gjør kombinasjoner med medikamenter med raskere innsettende responser interessante. Også her foreligger det mest dokumentasjon når det gjelder metastatisk melanom.

Kombinasjonen DTIC 850 mg/m2 og ipilimumab 10 mg/kg viste i en randomisert fase 3-studie en overlevelsesegevinst til pasienter som mottok kombinasjonsbehandling mot DTIC 850 mg/m2 monoterapi (11.2 mnd vs. 9.1 mnd), men forskjellen var sannsynligvis ikke signifikant høyere enn ved ipilimumab alene (56). Grad 3-4 toksisitet ble beskrevet hos 56% som fikk kombinasjonsbehandling og 27.5% i DTIC-armen. Levertoksisitet var noe høyere enn sett ved tidligere studier.

Kombinasjonen foremustine 100 mg/m2 og ipilimumab 10 mg/kg gav sykdomskontroll hos 46.5% av pasientene i en fase 2-studie, inkludert pasienter med hjernemetastaser (57). Betydelig økt toksisitet, særlig benmargstoksisitet og levertoksisitet ble observert.

Kombinajonen bevacizumab/ipilimumab er utforsket i en fase 2 dose-eskaleringsstudie hvor man så begrenset toksisitet og median overlevelse på 25.1 mnd (58).

Vemurafenib + ipilimumab 3 mg/kg ble undersøkt i en fase 1-studie, men studien ble stanset tidlig grunnet flere tilfeller grad 3-4 hepatitt (59).

Dette ble ikke sett når ipilimumab ble kombinert med dabrafenib, men tillegg av MEK-hemmeren trametinib til dabrafenib/ ipilimumab førte til uttalt colitt i flere pasienter, og studien ble derfor stoppet tidlig (60).

Ipilimumab/IL-2 kombinasjonen er i tidlige kliniske studier vist å øke antall komplett respondere og gi lang varighet av respons med akseptabel bivirkningsprofil (61).

En fase 1-studie av pegylert interferon alfa2b kombinert med ipilimumab viste en responsrate på omkring 42% og var godt tolerert med unntak av økt forekomst av grad 3 hudutslett (62).

Kombinasjonen GM-CSF og ipilimumab mot ipilimumab monoterapi ble undersøkt i en randomisert fase 2-studie med 245 pasienter (63). Man fant økt overlevelse til fordel for kombinajonen (17.5 mnd vs. 12.7 mnd) med færre bivirkninger i kombiasjonsgruppen.

Talimogen laherparevec (Imlygic ®) , også kjent som T-VEC, er nylig godkjent av FDA for melanom med metastaser til hud og lymfeknuter. T-VEC injiseres i kutane eller subkutane metastaser og består av genmodifisert herpes simplex virus-1 konstruert for selektivt å replisere og forårsake onkolyse i tumorceller samt å frigjøre GM-CSF. I tillegg til direkte effekt i tumor bidrar derfor T-VEC også til en systemisk effekt. I en fase 1b-studie ble T-VEC kombinert med ipilimumab 3 mg/kg (79). Av de 18 pasientene som mottok behandling ble grad 3-4 bivirkninger beskrevet hos 32%. Responsraten var 41%, hvor noe under halvparten oppnådde komplett remisjon.

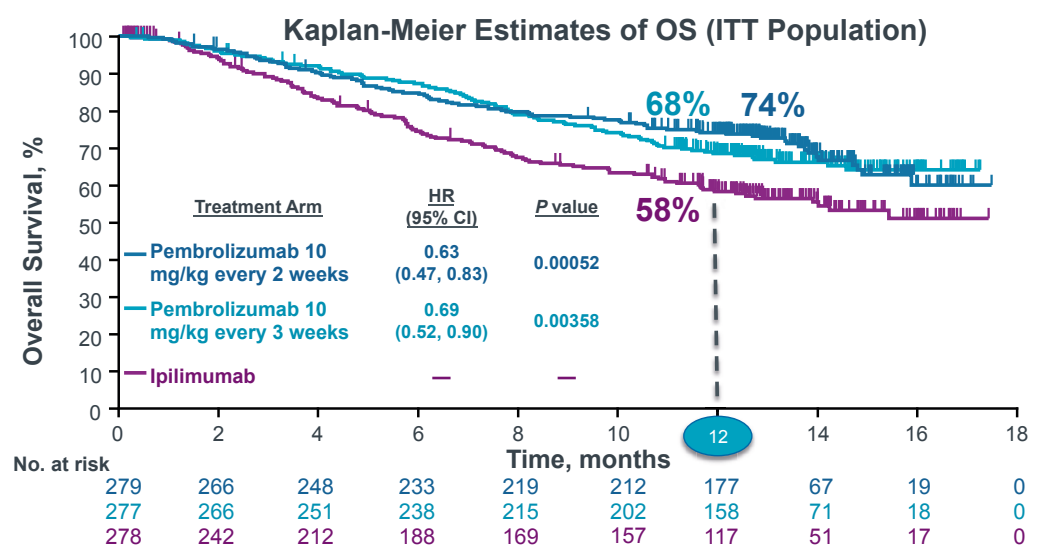
Peptidvaksinen gp100 var i kombinasjon med ipilimumab ikke sett å øke overlevelse i denne gruppen (5).

Ved Utprøvingssenheten, Avdeling for kreftbehandling, Oslo Universitetssykehus pågår aktuelt en studie med ipilimumab 3 mg/kg kombinert med telomerase-peptidvaksinen UV1.

Noe av det mest imponerende av resultater når det gjelder kombinasjonsbehandling er uten tvil kombinasjonen ipilimumab/ nivolumab i metastatisk melanom. Rasjonalet bak kombinasjon av sjekkpunkthemmer er nettopp ulik virkningsmekanisme med ipilimumab som virker sentralt i lymfeknuter med å gjenopprette og opprettholde T-celle aktivering og nivolumab virkende perifert med å unngå nøytralisering av cytotoksiske T-celler ved PD-L1+ tumorceller og PD-L2+ dendritiske celler i tumor mikromiljø.

I en trearmet fase 3-studie ble 945 tidligere ubehandlede pasienter randomisert til nivolumab 3 mg/kg hver 2.uke + placebo, nivolumab 1 mg/kg + ipilimumab 3 mg/kg hver 3.uke eller ipilimumab 3 mg/kg hver 3.uke + placebo (65). Grad 3-4 toksisitet ble rapportert i hhv. i16.3%, 55.0% og 27.3%. Toksisteten var av samme art som ved kombinasjonsbehandling, men altså mer hyppig enn ved monoterapi-armene lagt sammen. 38.3% av pasientene i kombinasjonsarmen avsluttet behandling grunnet toksisitet. Median progresjonsfri overlevelse var 6.9 mnd i nivolumab-armen, 11.5 mnd i kombinasjonsarmen og 2.9 mnd i ipilimumab-armen. For PD-L1- tumorer viste kombinasjonsbehandling bedre median progresjonsfri overlevelse enn ved nivolumab eller ipilimumab alene (hhv.11.2 mnd, 5.3 mnd. og 2.8 mnd). Denne forskjellen ble ikke sett for PD-L1+ tumorer, men studien hadde ikke styrke til en formell statistisk sammenligning mellom nivolumab monoterapi-gruppen og kombinasjonsgruppen. Objektiv respons var høyere i kombinasjonsarmen (57.6% vs. 43.7% ved nivolumab og 19.0% ved ipilimumab), og median varighet av respons var ikke nådd.

Estimert overlevelse med pembrolizumab²⁹



Gjengitt med tillatelse fra MSD

En lignende objektiv responsrate for ble observert i en tidligere randomisert dobbelt-blindet studie som sammenlignet kombinasjonen nivolumab 1 mg/kg og ipilimumab 3 mg/kg med ipilimumab 3 mg/kg og placebo hos 145 pasienter med metastatisk melanom (66). Dette inkluderte komplett respons hos 22% i kombinasjonsarmen, men ingen i ipilimumab monoterapi-armen. Median varighet av respons var heller ikke her nådd. Toksisitet var også av lignende grad. 3 behandlingsrelaterte dødsfall ble rapportert i kombinasjonsgruppen mot ingen i ipilimumab-gruppen. Selv om kun 40% i kombinasjonsarmen fortsatte med nivolumab etter fullført ipilimumab-behandling, hadde 68% av disse klinisk respons som var pågående. Studiens primære endepunkt var responsrate i BRAF villtype melanom (61%), og selv om det ble observert lignende responsrate for BRAF muterte melanom (52%), har FDA foreløpig kun godkjent kombinasjonsbehandling for BRAF villtype melanom.

Fase-3 studien fant lignende PFS ved BRAF mutert sykdom som ved BRAF villtype (11.7 vs.11.2 mnd) (65). Data for total overlevelse foreligger ennå ikke i disse studiene, men en fase-1 studie med ipilimumab/nivolumab med 4 ulike doseringskohorter hos 53 pasienter har vist 1 og 2 års overlevelse på hhv. 82% og 75% på tvers av kohortene (67). Kombinasjonsbehandling gir en høyere responsrate enn ved sekvensert behandling av CTLA-4 og PD-1 sjekkpunkt-blokkade, men også høyere toksisitet (68).

I en fase 1-studie med 90 pasienter med inoperabelt stadium III-IV melanom ble ulike doser nivolumab kombinert med en multipeptid vaksine. Kombinasjonen var godt tolerert med en responsrate på 25%, hvor varighet på opptil 140 uker ble observert (69).

I en fase-1 studie ble ulike doser av nivolumab og en multipeptid-(gp100, MART-1, NY-ESO-1, Montanide ISA 51 VG) vaksine gitt til 33 HLA-A*0201 positive pasienter etter kirurgi for stadium III-IV sykdom. Kombinasjonen ble vurdert å ha akseptabel toksisitet. Overlevelse kunne ikke vurderes på analysetidspunktet (70).

Preliminære resultater fra en fase 1/2-studie omfattende 19 pasienter med metastatisk nyrekreft eller melanom behandlet med pembrolizumab 2 mg/kg + lavdose ipilimumab 1 mg/kg eller pembrolizumab 2 mg/kg + pegylert interferon alfa-2b viste doselimiterende toksisitet hos 6 pasienter (71). Responsrate og overlevelsedata forelå ikke, men behandlingseffekt var sett hos begge diagnosegrupper. Det er mange pågående studier med PD-1 hemmer i kombinasjon med ulike typer kreftbehandling for flere diagnosegrupper.

Utfordringer ved sjekkpunktblokkade

Immun-relaterte bivirkninger

Immun-relaterte bivirkninger kan i prinsippet affisere alle organer. Når det gjelder ipilimumab, dreier det seg hovedsakelig om kløe/ utslett, colitt, hepatitt og endokrine bivirkninger som hypofysitt,

thyroiditt og binyrebarksvikt, men episcleritt, uveitt, pancreatitt, myocarditt og nevropatier er også beskrevet (72).

Disse bivirkningene observeres også ved PD-1 blokkade, men i mindre grad enn ved ipilimumab. Særlig gjelder dette colitt og hypofysitt. Pneumonitt er i liten grad rapportert ved CTLA-4 hemmer og er på lik linje med andre immun-relaterte bivirkninger sett å respondere godt på kortikosteroider.

Immun-relaterte bivirkninger kan forklares med redusert toleranse av egne antigener og er blitt relatert til CD4+ og CD8+ T-celle infiltrasjon samt cytokinfrigjøring (73).

Tidligere mente man det var en sammenheng mellom immun-relaterte bivirkninger og respons, men en analyse av pasienter som hadde fått ipilimumab 10 mg/kg i 3 ulike fase II studier fant ingen signifikant sammenheng (74). Debut er som regel første 12 uker av behandling, men kan også opptre senere (75).

Typisk gjelder dette hypofysitt som kan være vanskelig å diagnostisere klinisk grunnet noe uspesifikke symptomer, men bør mistenkes ved allmennsymptomer som fatigue, feber, hypotensjon, samt elektrolyttforstyrrelser, arytmier, endringer i synsfelt, hodepine, kvalme og oppkast. Måltrettet blodprøvetaking med tanke på hypothalamus-hypofyseaksen og MR caput bør gjennomføres ved mistanke. Ved bekreftet diagnose bør pasienten henvises endokrinolog for videre oppfølging.

Tidligere visste man mindre om hvordan slike bivirkninger bør håndteres, men mortaliteten tilknyttet behandling er i senere studier lavere, sannsynligvis grunnet økt oppmerksomhet omkring dette (76).

Man ser at tett oppfølging med tidlig kontakt til helsevesenet og rask igangsettelse av behandling kan begrense omfanget. Spesielt gjaldt det colitter, og pasienter med diaré (75). De fleste immun-relaterte bivirkninger opphører spontant eller kan håndteres med steroider under langsom nedtrapping og vil klinge av i løpet av noen uker (75). De endokrine bivirkningene er i større grad sett å kunne vedvare. Guidelines for håndtering av disse bivirkningene er utviklet (77).

Avhengig av alvorlighetsgrad er den generelle regelen symptomatisk behandling, og ved behov orale kortikosteroider evt. høy-dose IV kortikosteroider, deretter gradvis nedtrapping over minimum en 4-ukers periode. Ved manglende effekt kan det spesielt ved colitt være nødvendig med ytterligere behandling som TNF α -antistoffet infliximab (Remicade[®]) og i spesielle tilfeller kirurgi.

Akutt kortikosteroid-substitusjon kan være påkrevd ved Addisons krise og behovet kan være livslangt (76). Tidligere mente man at den immunsupprimerende effekten av corticosteroider ville motvirke behandlingsrespons, men etterhvert er det blitt tydeligere at kortikosteroider oppstartet etter behandling nok i mindre grad påvirker respons. Profylaktisk oral budesonid ved ipilimumab 10 mg/kg ble i en randomisert studie observert ikke signifikant å påvirke verken overlevelse eller grad 2-4 diaré (78). Tidligere

ipilimumab-relatert toksisitet ble ikke sett å være relatert til toksisitet ved senere nivolumab (33).

Kjent autoimmun sykdom er vanligvis et eksklusjonskriterium for sjekkpunkthemmer grunnet frykt for forverring av tilstanden. Det foreligger svært begrenset dokumentasjon for bruk av sjekkpunkthemmer i denne settingen, men enkeltkasuistikker har vist at ipilimumab-behandling ikke har forårsaket forverring av autoimmun sykdom når gitt samtidig med immunmodulerende behandling av grunnsykdommen, samt at dette også kan resultere i behandlingsrespons (79).

Det er dokumentasjon for at ipilimumabbehandling er godt tolerert hos eldre (80). Det er omstridt hvorvidt høyere doser (10 mg/kg) gir bedre effekt, men toksisitet er rapportert høyere (81).

Vurdering av behandlingseffekt

Som beskrevet i flere av nevnte studier sees objektiv responsrate som vurdert ved RECIST i mindre grad å reflektere overlevelsen og er derfor lite egnet som endepunkt ved bruk av sjekkpunkthemmer.

Som eksempel kan nevnes tidligere siterte fase 3-studie som omfattet ipilimumab vs. gp100 vs kombinasjonen (5). Objektiv responsrate var omkring 11% i ipilimumab monoterapi-armen, inkludert 2 komplette responser, og var i mindre grad sett å gjenspeile overlevelse (23.5% ved 24 mnd) 10.

Det er observert stor heterogenitet i responsmønstre (82). Fire responstyper er beskrevet og kan relateres til gunstigere overlevelse inkludert (a) en reduksjon i baseline lesjoner uten nyttilkomne lesjoner; (b) varig stabil sykdom (hos enkelte pasienter etterhvert langsom tilbakegang av tumorbyrde); (c) respons etter initial økende tumorbyrde og (d) respons av baseline lesjoner med tilkomne nye lesjoner (83). Dette kan delvis forklares med at mobilisering av immunrespons tar tid, og reell tumorvekst vil derfor kunne skje. I tillegg vil infiltrasjon av immunceller kunne gi økende tumorstørrelse. Selv nye lesjoner kan være synlig radiologisk uten at det nødvendigvis er snakk om progresjon.

Denne tendensen sees også ved PD-1 hemmer (84). Dette var bakgrunnen for at man definerte immun-relaterte radiologiske responskriterier (iRRC), en modifisert variant av Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST), som tar høyde for at responsen for immunoonkologisk behandling har en annen kinetikk enn kjemoterapi (83). Disse vil allikevel ikke kunne fange opp hele omfanget av respondere.

Tidspunkt for første evaluering er vanligvis 12 uker etter behandlingsstart. Imidlertid er tid til respons også høyst variabelt med partielle responser rapportert så sent som i uke 52 og komplette responser rapportert uke 48 for ipilimumab (85).

Respons ved PD-1 hemmer synes å komme noe raskere, men er rapportert så sent som uke 36 (30). Dette innebærer at pasienter med svært utbredt sykdom må kunne "tåle" å vente noen måneder på behandlingsrespons. Imidlertid er det vanskelig å bruke dette i

praksis da pasienter med svært utbredt sykdom også responderer på sjekkpunkt-blokkade.

Biomarkører

Til tross for omfattende forskning er ingen klinisk brukbar prediktiv biomarkør identifisert hverken for bruk med CTLA-4 hemmer eller PD-1/PD-L1-hemmer.

Analysen av prognostiske faktorer som tumorbyrde, LD, CRP og BRAF-status har ikke vært entydige i forhold til å predikere behandlingsrespons av sjekkpunkthemmer. En rekke studier har sett på immunologiske markører som absolutt antall lymfocytter i perifert blod, tumorinfiltrerende lymfocytter, antigen-spesifikke responser, CD45RO+ T hukommelsesceller, regulatoriske T-celler, ICOS, IDO og MDSC ved ulike diagnoser uten at det her heller er klare resultater.

Særlig er PD-L1 ekspresjon i tumor mye omtalt. PD-L1 ekspresjon er vist å reflektere et immunologisk aktivt mikromiljø (86), men gode resultater er også rapportert hos pasienter som er vurdert PD-L1 negative (32). Ved noen diagnoser, som ikke-småcellet lungecancer, har imidlertid enkelte studier vist at PD-L1 uttrykk i tumor er mer prediktivt for behandlingseffekt enn ved for eksempel melanom. Det eksisterer ikke konsensus omkring ”cut-off” for PD-L1 positivitet, og mye tyder på at dette er en heterogent uttrykt dynamisk markør. I tillegg er det sannsynlig at samspillet i immunsystemet er mer komplekst enn dette og at andre faktorer spiller inn. Ingen genetisk markør er så langt observert å kunne predikere behandlingseffekt. Median antall somatiske mutasjoner er sett høyest ved cancere som melanom og NSCLC (87). Det er sannsynlig at disse mutasjonene gjør tumorceller mer immunogene. Immunterapi generelt, inkludert sjekkpunkthemmere, har vist bedre effekt ved immunogene cancere, men også i disse gruppene er variasjonen stor.

Genetiske, og immunologiske faktorer blir omtalt som de mest lovende kandidater til mulige biomarkører, men det er for tidlig å si om en enkel prediktiv markør vil kunne identifiseres. Monitorering av immunologisk respons fra blod er fortsatt i eksperimentelle stadier.

Tilgang i Norge

Tilgang til PD-1 hemmere har i Norge inntil nylig vært begrenset til kliniske studier og compassionate use-programmer.

Helsemyndighetene har argumentert for at det foreligger begrenset dokumentasjon ved sjekkpunktblokkade for flere indikasjoner, noe det med bakgrunn i refererte studier er vanskelig å være enig i. Imidlertid er prisen høy og begrepet finansiell toksisitet er blitt introdusert.

I Norge har helsemyndighetene per i dag ikke godkjent kostnadsrefusjon av ipilimumab. Behandlingen ble i 2013 vurdert som ikke kostnadseffektiv av Helsedirektoratet basert på beregning av kvalitetsjusterte leveår (QUALYs). Endelig avslag kom mars 2013 og ble begrunnet med at prisen per QUALY var høyere enn det som vanligvis vurderes kostnadseffektivt. Imidlertid besluttet daværende helseminister Jonas Gahr Støre kort tid etter å bevilge

100 millioner kroner til en forskningsstudie omfattende ipilimumab ved metastatisk melanom (Ipi4-studien). Dette sikret tilgang til ipilimumab for 100 norske pasienter.

Etter at de planlagte 100 pasientene ble inkludert i studien ble det ved Beslutningsforums møte 20.10.14 besluttet at inntil resultat av metodevurderingene for behandling ved metastatisk melanom forelå, skulle bruk av ipilimumab ved inoperabelt malignt melanom kontinueres og tas inn i nasjonale retningslinjer. I praksis betyr dette at det enkelte helseforetaket dekker kostnadene per pasient. Ipi4-studien ble utvidet til å rekruttere 50 ytterligere pasienter og lukket for inklusjon våren 2015. Etter dette har behandling fortsatt etter samme retningslinjer.

En fullstendig metodevurdering av behandling ved malignt melanom er nylig publisert publisert ved Kunnskapssenteret. Ipilimumab ble som de andre behandlingene i rapporten ikke vurdert kostnadseffektiv med apotekets maksimale utslagspris, mens forhandlinger om pris ved nivolumab og pembrolizumab endret dette, og medførte at disse to omsider er blitt innvilget refusjon av Beslutningsforum for metastatisk melanom.

Situasjonen er per i dag uavklart når det gjelder bruk av ipilimumab monoterapi og kombinasjonsbehandling med nivolumab ved metastatisk melanom. Det samme gjelder ipilimumab adjuvant etter kirurgi for stadium III melanom, nivolumab ved metastatisk NSCLC og klarcellet nyrecancer og pembrolizumab ved NSCLC.

Oppsummering

Immun sjekkpunktblokkade har gitt signifikant økt overlevelse i randomiserte studier ved inoperabelt melanom, metastatisk NSCLC og metastatisk nyrecancer. Follow-up av behandlede melanompasienter tyder på langtidsoverlevelse og muligvis kurasjon hos enkelte.

Kombinasjonsbehandling med CTLA-4 og PD-1 hemmer i metastatisk melanom har vist svært gode resultater i tidlige studier, og det er høye forventninger til videre overlevelsedata fra pågående fase 3-studie.

Videre har adjuvant behandling med ipilimumab etter kirurgi vist økt progresjonsfri overlevelse ved stadium III melanom.

Tidlige kliniske studier viser lovende resultater for PD-1 hemmere også ved flere andre kreftsykdommer.

Fremtiden synes å være i kombinasjonsbehandling hvor det nå pågår en rekke studier på tvers av cancerdiagnoser, også cancere tidligere ikke tenkt på som immunogene. Utfordringer ligger i å identifisere akseptable doser, tidsintervaller og behandlingsvarighet for å optimalisere effekt.

Det er usikkert hvorvidt klinisk nyttige prediktive markører vil bli identifisert. Flere nye sjekkpunkter er identifisert som terapeutiske mål, for eksempel LAG-3, VISTA, CD160, BTLA, OX40 og TIM3. Dette er et område i hastig utvikling, og det er sannsynlig at denne artikkelen ikke er oppdatert på publikasjonstidspunktet.

Referanser

- Couzin-Frankel J. Breakthrough of the year 2013. *Cancer immunotherapy. Science.* 2013 Dec 20;342(6165):1432-3.
- Eggermont AM, Maio M, Robert C. Immune Checkpoint Inhibitors in Melanoma Provide the Cornerstones for Curative Therapies. *Semin Oncol* 2015; 42 (3): 429–435.
- Pardoll DM. FOCUS ON: Tumour immunology & immunotherapy. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nature Reviews Cancer* 2012; 12, 252-264.
- J Exp Med. 1995 Aug 1;182(2):459-65.CD28 and CTLA-4 have opposing effects on the response of T cells to stimulation. Krummel MF1, Allison JP.
- Hodi FS, O’Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, Gonzalez R, Robert C, Schadendorf D, Hassel JC, Akerley W, van den Eertwegh AJ, Lutzky J, Lorigan P, Vaubel JM, Linette GP, Hogg D, Ottensmeier CH, Lebbé C, Peschel C, Quirt I, Clark JI, Wolchok JD, Weber JS, Tian J, Yellin MJ, Nichol GM, Hoos A, Urba WJ. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010; 363(8): 711-23.
- Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, Weber JS, Margolin K, Hamid O, Patt D, Chen TT, Berman DM, Wolchok JD. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol.* 2015 ; 33(17): 1889-94.
- Maio M, Grob JJ, Aamdal S, Bondarenko I, Robert C, Thomas L, Garbe C, Chiarion-Sileni V, Testori A, Chen TT, Tschaika M, Wolchok JD. Five-year survival rates for treatment-naïve patients with advanced melanoma who received ipilimumab plus dacarbazine in a phase III trial. *J Clin Oncol.* 2015; 33(10):1191-6.
- Weber J. Review: anti-CTLA-4 antibody ipilimumab: case studies of clinical response and immune-related adverse events. *Oncologist.* 2007;12(7):864-72.
- Revicki DA, van den Eertwegh AJ, Lorigan P, Lebbe C, Linette G, Ottensmeier CH, Safikhani S, Messina M, Hoos A, Wagner S, Kotapati S. Health related quality of life outcomes for unresectable stage III or IV melanoma patients receiving ipilimumab treatment. *Health Qual Life Outcomes.* 2012; 10:66.
- Robert C, Schadendorf D, Messina M, Hodi FS, O’Day S; MDX010-20 investigators. Efficacy and safety of retreatment with ipilimumab in patients with pretreated advanced melanoma who progressed after initially achieving disease control. *Clin Cancer Res.* 2013;19(8):2232-9.
- Chiarion-Sileni V. Ipilimumab retreatment in patients with pretreated advanced melanoma: the expanded access programme in Italy. *Br J Cancer* 2014; 110: 1721-26.
- Presentert ved ESMO av Hodi FS 27.9.15. An open-label, randomized, phase 2 study of nivolumab (NIVO) given sequentially with ipilimumab (IPI) in patients with advanced melanoma (CheckMate 064).
- Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, Hamid O, Robert C, Ascierto PA, Richards JM, Lebbé C, Ferraresi V, Smylie M, Weber JS, Maio M, Konto C, Hoos A, de Pril V, Gurunath RK, de Schaetzen G, Suciü S, Testori A. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16(5):522-30.
- Luke JJ1, Callahan MK, Postow MA, Romano E, Ramaïya N, Bluth M, Giobbie-Hurder A, Lawrence DP, Ibrahim N, Ott PA, Flaherty KT, Sullivan RJ, Harding JJ, D’Angelo S, Dickson M, Schwartz GK, Chapman PB, Wolchok JD, Hodi FS, Carvajal RD. Clinical activity of ipilimumab for metastatic uveal melanoma: a retrospective review of the Dana-Farber Cancer Institute, Massachusetts General Hospital, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, and University Hospital of Lausanne experience. *Cancer.* 2013;119(20):3687-95.
- Postow MA, Luke JJ, Bluth MJ, Ramaïya N, Panageas KS, Lawrence DP, Ibrahim N, Flaherty KT, Sullivan RJ, Ott PA, Callahan MK, Harding JJ, D’Angelo SP, Dickson MA, Schwartz GK, Chapman PB, Gnjatic S, Wolchok JD, Hodi FS, Carvajal RD. Ipilimumab for patients with advanced mucosal melanoma. *Oncologist.* 2013;18(6):726-32.
- Kwon ED, Drake CG, Scher HI, Fizazi K, Bossi A, van den Eertwegh AJ, Krainer M, Houede N, Santos R, Mahammedi H, Ng S, Maio M, Franke FA, Sundar S, Agarwal N, Bergman AM, Ciuleanu TE, Korbenfeld E, Sengeløv L, Hansen S, Logothetis C, Beer TM, McHenry MB, Gagnier P, Liu D, Gerritsen WR; CA184-043 Investigators. Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel chemotherapy (CA184-043): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15(7):700-12.
- Camacho LH, Antonia S, Sosman J, Kirkwood JM, Gajewski TF, Redman B, Pavlov D, Bulanhagui C, Bozon VA, Gomez-Navarro J, Ribas A. Phase I/II trial of tremelimumab in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol.* 2009; 27(7):1075-81.
- Phase II trial of tremelimumab (CP-675,206) in patients with advanced refractory or

relapsed melanoma.Kirkwood JM1, Lorigan P, Hersey P, Hauschild A, Robert C, McDermott D, Marshall MA, Gomez-Navarro J, Liang JQ, Bulanhagui CA. Clin Cancer Res. 2010;16(3):1042-8.

19. Phase III randomized clinical trial comparing tremelimumab with standard-of-care chemotherapy in patients with advanced melanoma. Ribas A, Kefford R, Marshall MA, Punt CJ, Haanen JB, Marmol M, Garbe C, Gogas H, Schachter J, Linette G, Lorigan P, Kendra KL, Maio M, Trefzer U, Smylie M, McArthur GA, Dreno B, Nathan PD, Mackiewicz J, Kirkwood JM, Gomez-Navarro J, Huang B, Pavlov D, Hauschild A. J Clin Oncol. 2013; 31(5):616-22.

20. Calabrò L, Morra A, Fonsatti E, Cutaia O, Amato G, Giannarelli D, Di Giacomo AM, Danielli R, Altomonte M, Mutti L, Maio M. Tremelimumab for patients with chemotherapy-resistant advanced malignant mesothelioma: an open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(11):1104-11.

21. Sangro B, Gomez-Martin C, de la Mata M, Iñarriraegui M, Garralda E, Barrera P, Riezu-Boj JI, Larrea E, Alfaro C, Sarobe P, Lasarte JJ, Pérez-Gracia JL, Melero I, Prieto J. A clinical trial of CTLA-4 blockade with tremelimumab in patients with hepatocellular carcinoma and chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2013; 59(1):81-8.

22. Ralph C, Elkord E, Burt DJ, O’Dwyer JF, Austin EB, Stern PL, Hawkins RE, Thistlethwaite FC. Modulation of lymphocyte regulation for cancer therapy: a phase II trial of tremelimumab in advanced gastric and esophageal adenocarcinoma. *Clin Cancer Res.* 2010; 16(5):1662-72.

23. Aglietta M, Barone C, Sawyer MB, Moore MJ, Miller WH Jr, Bagalà C, Colombi F, Cagnazzo C, Gioeni L, Wang E, Huang B, Fly KD, Leone F. A phase I dose-escalation trial of tremelimumab (CP-675,206) in combination with gemcitabine in chemotherapy-naïve patients with metastatic pancreatic cancer. *Ann Oncol.* 2014;25(9):1750-5.

24. Rini BI, Stein M, Shannon P, Eddy S, Tyler A, Stephenson JJ Jr, Catlett L, Huang B, Healey D, Gordon M. Phase I dose-escalation trial of tremelimumab plus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 2011; 117(4): 758-67.

25. Lynch TJ, Bondarenko I, Luft A, Serwatowski P, Barlesi F, Chacko R, Sebastian M, Neal J, Lu H, Cuillerot JM, Reck M. Ipilimumab in Combination With Paclitaxel and Carboplatin As First-Line Treatment in Stage IIIB/IV Non–Small-Cell Lung Cancer: Results From a Randomized, Double-Blind, Multicenter Phase

II Study. *J Clin Oncol.* 2012; 30(17):2046-54.

26. Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line therapy in extensive-disease-small-cell lung cancer: results from a randomized, double-blind, multicenter phase 2 trial.Reck M1, Bondarenko I, Luft A, Serwatowski P, Barlesi F, Chacko R, Sebastian M, Lu H, Cuillerot JM, Lynch TJ. *Ann Oncol.* 2013 Jan;24(1):75-83.

27. Vonderheide RH, LoRusso PM, Khalil M, Gartner EM, Khaira D, Soulieres D, Dorazio P, Trosko JA, Rüter J, Mariani GL, Usari T, Domchek SM. Tremelimumab in combination with exemestane in patients with advanced breast cancer and treatment-associated modulation of inducible costimulator expression on patient T cells. *Clin Cancer Res.* 2010; 16(13): 3485-94.

28. Chung KY, Gore I, Fong L, Venook A, Beck SB, Dorazio P, Criscitiello PJ, Healey DI, Huang B, Gomez-Navarro J, Saltz LB. Phase II study of the anti-cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 monoclonal antibody, tremelimumab, in patients with refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2010; 28(21):3 485-90.

29. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, Daud A, Carlino MS, McNeil C, Lotem M, Larkin J, Lorigan P, Neyns B, Blank CU, Hamid O, Mateus C, Shapira-Frommer R, Kosh M, Zhou H, Ibrahim N, Ebbinghaus S, Ribas A. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma.; KEYNOTE-006 investigators. *N Engl J Med.* 2015; 372(26): 2521-32.

30. Robert C, Ribas A, Wolchok JD, Hodi FS, Hamid O, Kefford R, Weber JS, Joshua AM, Hwu WJ, Gangadhar TC, Patnaik A, Dronca R, Zarour H, Joseph RW, Boasberg P, Chmielowski B, Mateus C, Postow MA, Gergich K, Elassaiss-Schaap J, Li XN, Iannone R, Ebbinghaus SW, Kang SP, Daud A. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *Lancet.* 2014; 384(9948): 1109-17.

31. Ribas A, Puzanov I, Dummer R, Schadendorf D, Hamid O, Robert C, Hodi FS, Schachter J, Pavlick AC, Lewis KD, Cranmer LD, Blank CU, O'Day SJ, Ascierto PA, Salama AK, Margolin KA, Loquai C, Eigentler TK, Gangadhar TC, Carlino MS, Agarwala SS, Moschos SJ, Sosman JA, Goldinger SM, Shapira-Frommer R, Gonzalez R, Kirkwood JM, Wolchok JD, Eggermont A, Li XN, Zhou W, Zernbelt AM, Lis J, Ebbinghaus S, Kang SP, Daud A. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *N Engl J Med.* 2015; 372(26):2521-32.

32. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, Hassel JC, Rutkowski P, McNeil C, Kalinka-Warzocha E, Savage KJ, Hernberg MM, Lebbé C, Charles J, Mihalcioiu C, Chiarion-Sileni V, Mauch C, Cognetti F, Arance A, Schmidt H, Schadendorf D, Gogas H, Lundgren-Eriksson L, Horak C, Sharkey B, Waxman IM, Atkinson V, Ascierto PA. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med.* 2015; 372(4):320-30.

33. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, Hoeller C, Khushalani NI, Miller WH Jr, Lao CD, Linette GP, Thomas L, Lorigan P, Grossmann KF, Hassel JC, Maio M, Sznol M, Ascierto PA, Mohr P, Chmielowski B, Bryce A, Svane IM, Grob JJ, Krackhardt AM, Horak C, Lambert A, Yang AS, Larkin J. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16(8):908-18.

34. Survival, Durable Tumor Remission, and Long-Term Safety in Patients With Advanced Melanoma Receiving Nivolumab. Topalian SL, Sznol M, McDermott DM, Kluger HM, Carvajal RD, Sharfman WH, Brahmer JR, Lawrence DP, Atkins MB, Powderly JD, Leming PD, Lipson EJ, Puzanov I, Smith DC, Taube JM, Wigginton JM, Kollia GD, Gupta A, Pardoll DM, Sosman JA and Hodi FS. *J Clin Oncol.* 2014;32(10):1020-30.

35. Lipson EJ, Sharfman WH, Drake CG, Wollner I, Taube JM, Anders RA, Xu H, Yao S, Pons A, Chen L, Pardoll DM, Brahmer JR, Topalian SL. Durable cancer regression off-treatment and effective reinduction therapy with an anti-PD-1 antibody. *Clin Cancer Res.* 2013; 19(2):462-8.

36. Hamid O, Robert C, Daud A, Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R, Wolchok JD, Hersey P, Joseph RW, Weber JS, Dronca R, Gangadhar TC, Patnaik A, Zarour H, Joshua AM, Gergich K, Elassaiss-Schaap J, Algazi A, Mateus C, Boasberg P, Tumei PC, Chmielowski B, Ebbinghaus SW, Li XN, Kang SP, Ribas A. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med.* 2013; 369(2):134-44.

37. Rizvi NA, Mazières J, Planchard D, Stinchcombe TE, Dy GK, Antonia SJ, Horn L, Lena H, Minenza E, Mennezier B, Otterson GA, Campos LT, Gandara DR, Levy BP, Nair SG, Zalcman G, Wolf J, Souquet PJ, Baldini E, Cappuzzo F, Chouaid C, Dowlati A, Sanborn R, Lopez-Chavez A, Grohe C, Huber RM, Harbison CT, Baudelet C, Lestini BJ, Ramalingam SS. Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial *Lancet Oncol.* 2015;16(3):257-65.

38. Gettinger SN, Horn L, Gandhi L, Spigel DR, Antonia SJ, Rizvi NA, Powderly JD, Heist RS, Carvajal RD, Jackman DM, Sequist LV, Smith DC, Leming P, Carbone DP, Pinder-Schenck MC, Topalian SL, Hodi FS, Sosman JA, Sznol M, McDermott DF, Pardoll DM, Sankar V, Ahlers CM, Salvati M, Wigginton JM, Hellmann MD, Kollia GD, Gupta AK, Brahmer JR. Overall Survival and Long-Term Safety of Nivolumab (Anti-Programmed Death 1 Antibody, BMS-936558, ONO-4538) in Patients With Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33(18):2004-12.

39. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, Antonia S, Pluzanski A, Vokes EE, Holgado E, Waterhouse D, Ready N, Gainor J, Arén Frontera O, Havel L, Steins M, Garassino MC, Aerts JG, Domine M, Paz-Ares L, Reck M, Baudelet C, Harbison CT, Lestini B, Spigel DR. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(2):123-35.

40. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, Chow LQ, Vokes EE, Felip E, Holgado E, Barlesi F, Koblháuf M, Arrieta O, Burgio MA, Fayette J, Lena H, Poddubskaya E, Gerber DE, Gettinger SN, Rudin CM, Rizvi N, Crinò L, Blumenschein GR Jr, Antonia SJ, Dorange C, Harbison CT, Graf Finckenstein F, Brahmer JR. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(17):1627-39.

41. Garon EBI, Rizvi NA, Hui R, Leighl N, Balmanoukian AS, Eder JP, Patnaik A, Aggarwal C, Gubens M, Horn L, Carcereny E, Ahn MJ, Felip E, Lee JS, Hellmann MD, Hamid O, Goldman JW, Soria JC, Dolled-Filhart M, Rutledge RZ, Zhang J, Lunceford JK, Rangwala R, Lubiniecki GM, Roach C, Emancipator K, Gandhi L; KEYNOTE-001 Investigators. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015;372(21):2018-28.

42. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, Tykodi SS, Sosman JA, Procopio G, Plimack ER, Castellano D, Choueiri TK, Gurney H, Donskov F, Bono P, Wagstaff J, Gauler TC, Ueda T, Tomita Y, Schutz FA, Kollmannsberger C, Larkin J, Ravaud A, Simon JS, Xu LA, Waxman IM, Sharma P; CheckMate 025 Investigators.. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2015; 373(19):1803-13.

43. Lipson EJ, Sharfman WH, Drake CG, Wollner I, Taube JM, Anders RA, Xu H, Yao S, Pons A, Chen L, Pardoll DM, Brahmer JR, Topalian SL. Durable cancer regression off-treatment and effective reinduction therapy with an anti-PD-1 antibody. *Clin Cancer Res.* 2013 ; 19(2):462-8.

44. McDermott DF, Drake CG, Sznol M, Choueiri TK, Powderly JD, Smith DC, Brahmer JR, Carvajal RD, Hammers HJ, Puzanov I, Hodi FS, Kluger HM, Topalian SL, Pardoll DM, Wigginton JM, Kollia GD, Gupta A, McDona ld D, Sankar V, Sosman JA, Atkins MB. Survival, Durable Response, and Long-Term Safety in Patients With Previously Treated Advanced Renal Cell Carcinoma Receiving Nivolumab. *J Clin Oncol.* 2015; 20;33(18):2013-20.

45. Powles T, Eder JP, Fine GD, Braiteh FS, Loriot Y, Cruz C, Bellmunt J, Burris HA, Petrylak DP, Teng SL, Shen X, Boyd Z, Hegde PS, Chen DS, Vogelzang NJ. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. *Nature.* 2014 Nov 27;515(7528):558-62.

46. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, Hwu WJ, Topalian SL, Hwu P, Drake CG, Camacho LH, Kaub J, Odunsi K, Pitot HC, Hamid O, Bhatia S, Martins R, Eaton K, Chen S, Salay TM, Alaparthi S, Grosso JF, Korman AJ, Parker SM, Agrawal S, Goldberg SM, Pardoll DM, Gupta A, Wigginton JM. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med.* 2012; 366(26):2455-65.

47. Hamanishi J. Safety and Antitumor Activity of Anti–PD-1 Antibody, Nivolumab, in Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer. *JCO JCO.*2015.62.3397; published online ahead of print on September 8, 2015.

48. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, Skora AD, Luber BS, Azad NS, Laheru D, Biedrzycki B, Donehower RC, Zaheer A, Fisher GA, Crocenzi TS, Lee JJ, Duffy SM, Goldberg RM, de la Chapelle A, Koshiji M, Bhaijee F, Huebner T, Hruban RH, Wood LD, Cuka N, Pardoll DM, Papadopoulos N, Kinzler KW, Zhou S, Cornish TC, Taube JM, Anders RA, Eshleman JR, Vogelstein B, Diaz LA Jr. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med.* 2015; 372(26): 2509-20.

49. Muro K, Bang Y, Shankaran V, et al. A phase 1b study of pembrolizumab (pembro; MK-3475) in patients with advanced gastric cancer. *Annals Onc.* 2014; Suppl 5:v1-v41.

50. Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, Halwani A, Scott EC, Gutierrez M, Schuster SJ, Millenson MM, Cattrly D, Freeman GJ, Rodig SJ, Chapuy B, Ligon AH, Zhu L, Grosso JF, Kim SY, Timmerman JM, Shipp MA, Armand P. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2015; 372(4):311-9.

51. Seiwert TY, Weiss J, Gluck I, Eder JP, Pai SI, Dolled-Filhart M, Emancipator K, Pathiraja K, Gause C, Iannone R, Brown H, Houp J, Cheng JD, Chow LQM. A phase 1b study of MK-3475 in patients with human papillomavirus (HPV)-associated and non-HPV-associated head and neck (H/N) cancer. *J Clin Oncol* 32:5s 2014; (suppl; abstr 6011).

52. Segal NH, Antonia SJ, Brahmer JR, Maio M, Blake-Haskins A, Li X, Vasselli J, Ibrahim RA, Lutzky J, Khleif S. Preliminary data from a multi-arm expansion study of MEDI4736, an anti-PD-L1 antibody. *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 3002*).

53. Seiwert TY, Haddad RI, Gupta S, Mehra R, Tahara M, Berger R, Lee SH, Burtness B, Le DT, Heath K, Blum A, Dolled-Filhart M, Emancipator K, Pathiraja K, Cheng JD, Chow LQ. Antitumor activity and safety of pembrolizumab in patients (pts) with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): Preliminary results from KEYNOTE-012 expansion cohort. *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr LBA6008).

54. Nanda R, Chow LQ, Dees EC, et al. A phase 1b study of pembrolizumab (MK-3475) in patients with advanced triple-negative breast cancer. Presented at the 2014 San Antonio Breast Cancer Symposium, December 9-13, 2014. San Antonio, Texas. Abstract S1-09.

55. Emens LA, Braiteh FS, Cassier P, Delord JP, Eder JP, Fasso M, Xiao Y, Wang Y, Molinero L, Chen DS, Krop I. Inhibition of PD-L1 by MPDL3280A leads to clinical activity in patients with metastatic triple-negative breast cancer. 2015 AACR Annual Meeting. Abstract 2859. Presented April 20, 2015.12.04

56. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C, Lebbe C, Baurain JF, Testori A, Grob JJ, Davidson N, Richards J, Maio M, Hauschild A, Miller WH Jr, Gascon P, Lotem M, Harmankaya K, Ibrahim R, Francis S, Chen TT, Humphrey R, Hoos A, Wolchok JD. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2011;364:2517–26.

57. Di Giacomo AM, Ascierto PA, Pilla L, Santinami M, Ferrucci PF, Giannarelli D, Marasco A, Rivoltini L, Simeone E, Nicoletti SV, Fonsatti E, Annesi D, Queirolo P, Testori A, Ridolfi R, Parmiani G, Maio M. Ipilimumab and fotemustine in patients with advanced melanoma (NIBIT-M1): an open-label, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(9):879–86.

58. Hodi FS, Lawrence D, Lezcano C, Wu X, Zhou J, Sasada T, Zeng W, Giobbie-Hurder A, Atkins MB, Ibrahim N, Friedlander P, Flaherty KT, Murphy GF, Rodig S, Velazquez EF, Mihm MC Jr, Russell S, DiPiro PJ, Yap JT, Ramaiya N, Van den Abbeele AD, Gargano M, McDermott D. Bevacizumab plus ipilimumab in patients with metastatic mela- noma. *Cancer Immunol Res.* 2014;2:632–42.

59. Ribas A, Hodi FS, Callahan M, Konto C, Wolchok J. Hepatotoxicity with combination of vemurafenib and ipilimumab. *N Engl J Med.* 2013;368:1365–6.

60. Minor DR1, Puzanov I2, Callahan MK3, Hug BA4, Severe gastrointestinal toxicity with administration of trametinib in combination with dabrafenib and ipilimumab. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2015 Sep;28(5):611-2.

61. Prieto PA1, Yang JC, Sherry RM, Hughes MS, Kammula US, White DE, Levy CL, Rosenberg SA, Phan GQ. CTLA-4 blockade with ipilimumab: long-term follow-up of 177 patients with metastatic melanoma. *Clin Cancer Res.* 2012; 18:2039–47.

62. 77. Kudchadkar RR, Gibney GT, Dorman D, et al. A phase IB study of ipilimumab with peginterferon alfa-2b for patients with unresectable stages IIIB/C/IV melanoma. *J Clin Oncol.* 2014;32(5s): abstract 9098.

63. Hodi FS, Lee S, McDermott DF, Rao UN, Butterfield LH, Tarhini AA, Leming P, Puzanov I, Shin D, Kirkwood JM. Ipilimumab plus sargramostim vs ipilimumab alone for treatment of metastatic melanoma: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;312:1744–53.

64. Puzanov I, Milhem MM, Andtbacka RH, et al. Primary analysis of a phase 1b multicenter trial to evaluate safety and efficacy of talimogene laherparepvec (T-VEC) and ipilimumab (ipi) in previously untreated, unresected stage IIIB-IV melanoma. *J Clin Oncol.* 2014;32(suppl): abstract 9092.

65. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, Schadendorf D, Dummer R, Smylie M, Rutkowski P, Ferrucci PF, Hill A, Wagstaff J, Carlino MS, Haanen JB, Maio M, Marquez-Rodas I, McArthur GA, Ascierto PA, Long GV, Callahan MK, Postow MA, Grossmann K, Sznol M, Dreno B, Bastholt L, Yang A, Rollin LM, Horak C, Hodi FS, Wolchok JD. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma.. *N Engl J Med.* 2015;373(1):23-34.

66. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, Robert C, Grossmann K, McDermott D, Linette GP, Meyer N, Giguere JK, Agarwala SS, Shaheen M, Ernstoff MS, Minor D, Salama AK, Taylor M, Ott PA, Rollin LM, Horak C, Gagnier P, Wolchok JD, Hodi FS. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melano-

Onkon

42

43

Onkon

ma N Engl J Med. 2015 Jul 2;373(1):23-34. N Engl J Med. 2015 May; 372(21):2006-17.

67. Sznol M, Kluger HM, Callaban MK, Postow MA, Gordon RA, Segal NH, Rizvi NA, Lesokhin AM, Atkins MB, Kirkwood JM, Bruke MM, Ralabate AL, Rivera AL, Kronenberg SA, Agunwamba B, Feely W, Hong Q, Krishnan S, Gupta AK, Wolchok JD; Survival, response duration, and activity by BRAF mutation (MT) status of nivolumab (NIVO, anti-PD-1, BMS-936558, ONO-4538) and ipilimumab (IPI) concurrent therapy in advanced melanoma (MEL). J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr LBA9003^).

68. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, Hoeller C, Khushalani NI, Miller WH Jr, Lao CD, Linette GP, Thomas L, Lorigan P, Grossmann KF, Hassel JC, Maio M, Sznol M, Ascierto PA, Mohr P, Chmielowski B, Bryce A, Svane IM, Grob JJ, Krackhardt AM, Horak C, Lambert A Yang AS, Larkin J. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2015;16(4):375-84.

69. Weber JS, Kudchadkar RR, Yu B, Gallenstein D, Horak CE, Inzunza HD, Zhao X, Martinez AJ, Wang W, Gibney G, Kroeger J, Eysmans C, Sarnaik AA, Chen YA. Safety, efficacy, and biomarkers of nivolumab with vaccine in ipilimumab-refractory or -naïve melanoma. J Clin Oncol. 2013;31(34):4311-8.

70. Gibney GT, Kudchadkar RR, DeConti RC, Thebeau MS, Czupryn MP, Tetteh L, Eysmans C, Richards A, Schell MJ, Fisher KJ, Horak CE, Inzunza HD, Yu B, Martinez AJ, Younos I, Weber JS. Safety, correlative markers, and clinical results of adjuvant nivolumab in combination with vaccine in resected high-risk metastatic melanoma. Clin Cancer Res. 2015; 21(4): 712-20.

71. Atkins MB, Choueiri, TK Hodi FS, Thompson JA, Hwu WJ, McDermott DF, Brookes M, Tosolini A, Ebbinghaus S, Yang Z, Gause CK, Perini RF, Ribas A.(MK-3475) plus low-dose ipilimumab (IPI) in patients (pts) with advanced melanoma (MEL) or renal cell carcinoma (RCC): Data from the KEYNOTE-029 phase 1 study. J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr 3009).

72. Weber JS, Kahler KC, and Hauschild A. Management of Immune-Related Adverse Events and Kinetics of Response. J Clin Oncol 2012 30: 2691-2697.

73. Hodi FS, Mihm MC, Soiffer RJ, Haluska FG, Butler M, Seiden MV, Davis T, Henry-Spires R, MacRae S, Willman A, Padera R, Jaklitsch MT, Shankar S, Chen TC, Korman A, Allison JP, Dranoff G. Biologic activity of cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 antibody blockade in previously vaccinated metastatic melanoma and ovarian carcinoma patients. Proc Natl Acad Sci U S A 100:4712-4717, 2003.

74. Lutzky J, Wolchok J, Hamid O, et al: Association between immune-related adverse events (irAEs) and disease control or overall survival in patients (pts) with advanced melanoma treated with 10 mg/kg ipilimumab in three phase II clinical trials. J Clin Oncol 27:469s, 2009 (suppl; abstr 9034).

75. Weber JS, Dummer R, de Pril V, Lebbé C, Hodi FS for the MDX010-20 Investigators. Patterns of Onset and Resolution of Immune-Related Adverse Events of Special Interest With Ipilimumab Detailed Safety Analysis From a Phase 3 Trial in Patients With Advanced Melanoma. Cancer 2013: 1675-1682.

76. Weber JS, Kahler KC, Hauschild A. J Management of Immune-Related Adverse Events and Kinetics of Response With Ipilimumab. Clin Oncol 2012 30:2691-2697.

77. www.norclin.no/bivirkningshandtering/

78. Weber J, Thompson JA, Hamid O, Minor D, Amin A, Ron I, Ridolfi R, Assi H, Maraveyas A, Berman D, Siegel J, O'Day SJ. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II study comparing the tolerability and efficacy of ipilimumab administered with or without prophylactic budesonide in patients with unresectable stage III or IV melanoma. Clin Cancer Res 15:5591-5598, 2009 .

79. Ipilimumab in patients with melanoma and autoimmune disease. Kyi C, Carvajal RD, Wolchok JD, Postow MA. Journal for Immunotherapy of Cancer 2014, 2:35

80. Efficacy and safety of ipilimumab in elderly patients with pretreated advanced melanoma treated at Italian centres through the expanded access programme. Chiarion Sileni V, Pigozzo J, Ascierto PA, Grimaldi AM, Maio M, Di Guardo L, Marchetti P, de Rosa F, Nuzzo C, Testori A, Cocorocchio E, Bernengo MG, Guida M, Marconcini R, Merelli B, Parmiani G, Rinaldi G, Aglietta M, Grosso M, Queirolo P. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research 2014, 33:30.

81. Wolchok JD1, Neyns B, Linette G, Negrier S, Lutzky J, Thomas L, Waterfield W, Schadendorf D, Smylie M, Guthrie T Jr, Grob JJ, Chesney J, Chin K, Chen K, Hoos A, O'Day SJ, Lebbé C. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: A randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. Lancet Oncol 11:155-164, 2010.

82. Saenger YM, Wolchok JD. The heterogeneity of the kinetics of response to ipilimumab in metastatic melanoma: patient cases. Cancer Immun. 2008 Jan 17;8:1.

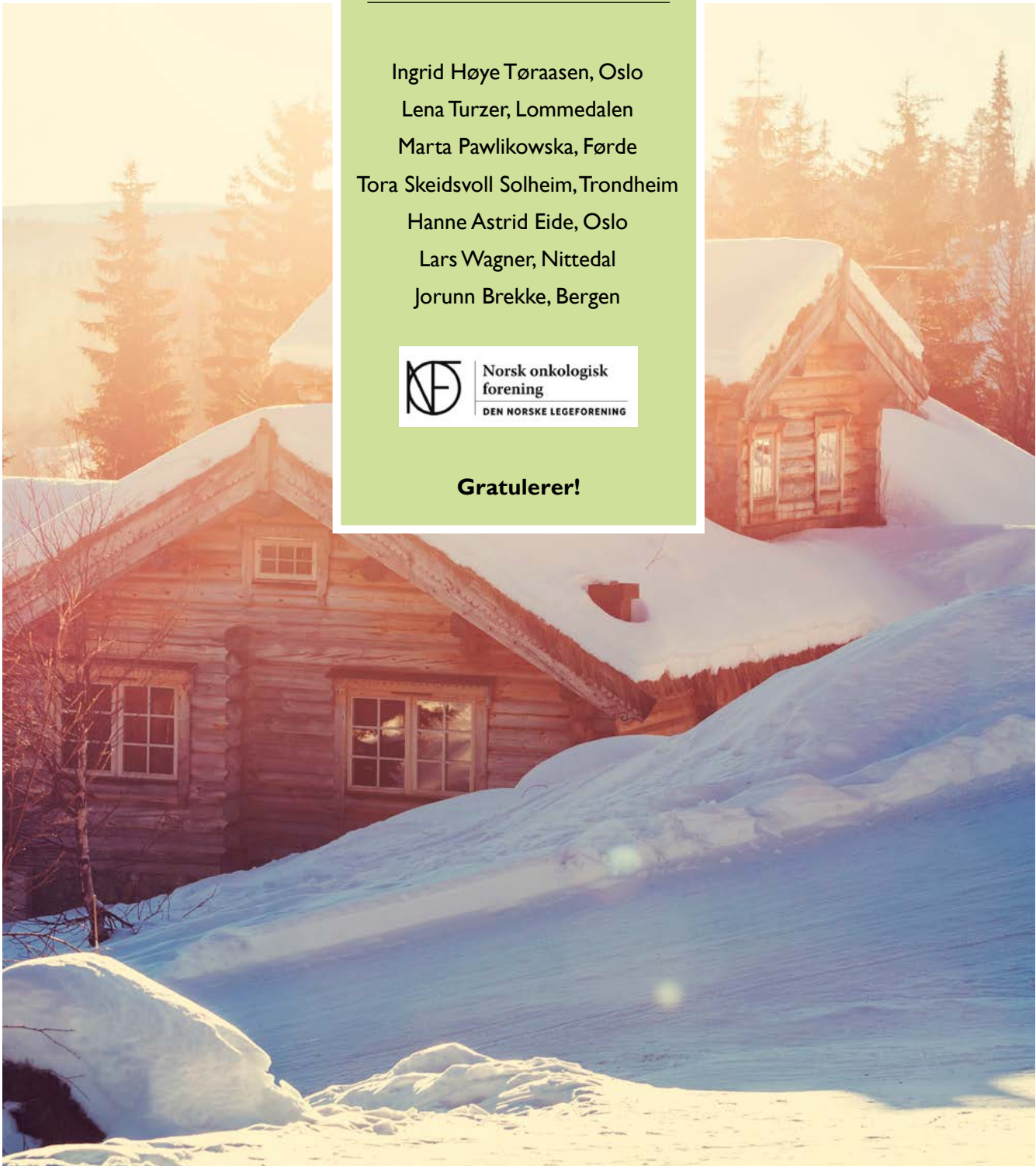
83. Guidelines for the Evaluation of Immune Therapy Activity in Solid Tumors: Immune-Related Response Criteria . Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, Weber JS, Hamid O, Lebbé C, Maio M, Binder M, Bohnsack O, Nichol G, Humphrey R, Hodi FS. Clin Cancer Res 2009;15(23):7412–20.

84. Robert C, Ribas A, Wolchok JD, Hodi FS, Hamid O, Kefford R, Weber JS, Joshua AM, Hwu WJ, Gangadhar TC, Patnaik A, Dronca R, Zarour H, Joseph RW, Boasberg P, Chmielowski B, Mateus C, Postow MA, Gergich K, Elassaiss-Schaap J, Li XN, Iannone R, Ebbinghaus SW, Kang SP, Daud A. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. Lancet. 2014; 384(9948):1109-17.

85. Weber JS, O'Day S, Urba W, Powderly J, Nichol G, Yellin M, Snively J, Hersh E. Phase I/II Study of Ipilimumab for Patients With Metastatic Melanoma. J Clin Oncol 2008; 26:5950-5956.

86. Taube JM, Klein A, Brahmer JR, Xu H, Pan X, Kim JH, Chen L, Pardoll DM, Topalian SL, Anders RA. Association of PD-1, PD-1 ligands, and other features of the tumor immune micro-environment with response to anti-PD-1 therapy. Clin Cancer Res. 2014; 20(19):5064-74.

87. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, Aparicio SA, Behjati S, Biankin AV, Bignell GR, Bolli N, Borg A, Borresen-Dale AL, Boyault S, Burkhardt B, Butler AP, Caldas C, Davies HR, Desmedt C, Eils R, Eyförd JE, Foekens JA, Greaves M, Hosoda F, Hutter B, Illicic T, Imbeaud S, Imielinski M, Jäger N, Jones DT, Jones D, Knappskog S, Kool M, Lakhani SR, López-Otin C, Martin S, Munshi NC, Nakamura H, Northcott PA, Pajic M, Papaemmanuil E, Paradiso A, Pearson JV, Puente XS, Raine K, Ramakrishna M, Richardson AL, Richter J, Rosenstiel P, Schlesner M, Schumacher TN, Span PN, Teague JW, Totoki Y, Tutt AN, Valdés-Mas R, van Buuren MM, van 't Veer L, Vincent-Salomon A, Waddell N, Yates LR; Australian Pancreatic Cancer Genome Initiative; ICGC Breast Cancer Consortium; ICGC MML-Seq Consortium; ICGC PedBrain, Zucman-Rossi J, Futreal PA, McDermott U, Lichter P, Meyerson M, Grimmond SM, Siebert R, Campo E, Shibata T, Pfister SM, Campbell PJ, Stratton MR. Signatures of mutational processes in human cancer. Nature 500, 415–421 (2013).



Nye spesialister
i onkologi:

Ingrid Høye Tøraasen, Oslo
Lena Turzer, Lommedalen
Marta Pawlikowska, Førde
Tora Skeidsvoll Solheim, Trondheim
Hanne Astrid Eide, Oslo
Lars Wagner, Nittedal
Jorunn Brekke, Bergen



Gratulerer!



Annonse

Annonse

Den første PDI-hemmer i avansert melanom og ikke-småcellet lungekreft av typen plateepitel



Henrik Dam



Ali Areffard

Henrik Dam, MSc og Ali Areffard, PhD Medisinske rådgivere i immunonkologi, Bristol-Myers Squibb Norge

Innledning

Malignt melanom(MM) er en aggressiv form for hudkreft som på verdensplan har en estimert økt insidens på 3-7 % [1-4]. I 2013 ble det registrert 1719 nye tilfeller av MM i Norge, omtrent likt fordelt på begge kjønn [5]. Det er den nest hyppigste kreftformen i aldersgruppen 15–54 år og forekomsten er mer enn dobbelt så hyppig i Sør-Norge sammenliknet med Nord-Norge. Forekomsten i Norge er blant de høyeste på verdensbasis [6,7]. Sykdommen anses som kurabel i de tidlige stadier men prognosen for pasienter med avansert eller inoperabel metastatisk melanom er dårlig og sistnevnte har historisk sett hatt en forventet 5-års overlevelse på omkring 6 % [8,9,10].

Det har skjedd en stor utvikling innen behandling av avansert melanom de siste 5 årene. Godkjenningen av nye målrettede behandlinger til pasienter med BRAF muterte melanomer har vært medvirkende til å forbedre progresjonsfri overlevelse og total overlevelse hos disse pasientene, og godkjenningen av immunsjekkpunkt-hemmeren ipilimumab, et anti-cytotoksisk T-lymfocytt assosiert antigen 4 (CTLA-4) antistoff, har vist langtidsoverlevelse hos ca. 20 % av pasientene [11,12].

Til sammenligning med avansert melanom, ble det i 2013 registrert 2856 nye tilfeller av kreft i lunger, bronkier eller luftrør [Kreftregisteret, 2013-2014]. Av disse fikk ca. 1655 personer diagnosen ikke-småcellet lungekreft (non-small cell lung cancer [NSCLC]) av typene adenokarsinom (1147) og plateepitel karsinom (508). I 2013 utgjorde lungekreft 20% av alle kreftrelaterte dødsfall i Norge. For pasienter med avansert sykdom har medikamentell behandling tradisjonelt vært kjemoterapi i tillegg til målrettede behandlinger med tyrosin-kinase-hemmere. For adenokarsinom-gruppen eksisterer det i tillegg til kjemoterapi målrettede behandlinger til pasienter som har en spesifikk mutasjon (T790M) i epidermal vekstfaktor reseptor (EGFR) eller en translokasjon i anaplastisk

lymfom kinase reseptor (ALK) der ALK-genet er fusjonert med EML4 (echinoderm micro-tubule assosiert protein lik 4). I tillegg er det også flere andre behandlinger under utvikling som målretter seg mot andre mutasjoner for denne pasientgruppen, både i første- og andre linje behandling. Målrettede behandlinger eksisterer ikke for NSCLC med plateepitel-histologi da slike genetiske forandringer sjelden er funnet i denne subgruppen [13]. Hos pasienter med plateepitelkarsinom som har progrediert på førstelinje kjemoterapi, er det ingen annen kjemoterapi som har bedre effekt enn docetaxel [14]. Docetaxel ble godkjent i 1999 for andrelinje-behandling for denne subgruppen, og siden da har ingen medikamenter vist seg å være bedre, verken i effekt eller bivirkninger. Derfor er det et stort behov for ny medikamentell behandling av denne subgruppen NSCLC [15,16].

PD-I hemmer - nivolumab

Immunonkologisk behandling av kreft er et prinsipp der medikamentene er målrettet mot elementer i immunforsvaret som enten aktiverer spesifikke immunceller eller hemmer/blokkerer bremsemekanismene til immunforsvaret, som såkalte immunsjekkpunkt. På denne måten brytes immunforsvarets toleranse av kreftcellene, noe som fører til at pasientens eget immunforsvar går til angrep og eliminerer kreftcellene. Bristol-Myers Squibb (BMS) introduserte ipilimumab i 2011 som den første sjekkpunkt-hemmeren, og senere har BMS introdusert den nye sjekkpunkt-hemmeren nivolumab, som er godkjent av Statens legemiddelverk (SLV) til behandling av avansert melanom samt NSCLC av typen plateepitelkarsinom. Nivolumab er et humant immunglobulin G4 (IgG4) monoklonalt antistoff som hemmer PD-1 (programmert celledød-1) ved å blokere interaksjonen mellom PD-1-reseptoren på T-cellen og dens ligander PD-L1 og PD-L2 på tumorcellen. PD-1-reseptoren er en negativ regulator av T-celleaktivitet og binding til PD-L1 og PD-L2 medfører en reduksjon i T-celle-deling, cytokin-syntese og cytotoksisk aktivitet. Tumorcellene kan dermed via PD-1 signalveien unngå immunsystemet ved å bremse T-celle-aktiviteten. Nivolumab fjerner denne bremsen på immunsystemet [17,18,19]. Sammenlignet med ipilimumab som fører til at T-cellene blir stimulert uten å hemmes via CTLA-4 i lymfeknutene, vil nivolumab oppheve kreftcellenes hemming av T-cellene i svulsten (Figur 1 - MoA Figur).

Effekt i melanom

Godkjenningen av nivolumab (3 mg/kg IV hver 2. uke) som monoterapi til behandling av avansert melanom er basert på en fase I-studie (CheckMate 003) og to fase III-studier (CheckMate 037 og 066) [20].

CheckMate 003

Effekten og tolerabiliteten av nivolumab ble initielt undersøkt i en fase I-studie som var en doseeskaleringsstudie (0,1 mg/kg, 0,3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg og 10 mg/kg hver 2. uke) i voksne pasienter med solide svulster, inklusiv avansert melanom. Pasientene i studien hadde tidligere fått behandling og 47 % hadde mottatt ≥3 behandlinger [21]. Analysen av melanom-pasientene viste en objektiv responsrate (ORR, RECIST v. 1.0) hos 28% (26/94) av pasientene på tvers av alle dosene og spesifikt i gruppen som fikk 3 mg/kg hver 2. uke responderte 41% (7/17) av pasientene [21]. Stabil sykdom som varte ≥ 24 uker ble observert hos 6 % av pasientene. Progresjonsfri overlevelse (PFS) på tvers av dosegruppene var 41 % ved uke 24 og for 3 mg/kg gruppen var PFS 55 % [21]. En retrospektiv analyse av de 107 evaluerbare pasientene (på tvers av dosegrupper) viste en 1-, 2- og 3-årig overlevelse på henholdsvis 63%, 48% og 41% [22]. I denne analysen (n=107) var median overlevelse 17,3 måneder, ORR var 32 % og median varighet av respons (DOR) var 23 måneder [20,22]. Basert på resultatene av denne fase I-studien ble nivolumab-dosen 3 mg/kg hver 2. uke valgt for etterfølgende studier, inklusiv de to fase III registreringsstudiene CheckMate 037 (tidligere behandlede pasienter) og CheckMate 066 (behandlingsnaive pasienter).

CheckMate 037 (tidligere behandlede pasienter)

CheckMate 037-studien undersøkte effekten av nivolumab i voksne pasienter med avansert melanom som hadde progrediert etter behandling med ipilimumab og en BRAF-hemmer dersom pasienten var BRAF positiv. I denne randomiserte, kontrollerte, åpne fase III-studien fikk pasientene enten nivolumab 3 mg/kg hver 2. uke (n=272) eller kjemoterapi (n = 133) etter utprøvers valg av enten dakarbazin (1000 mg/m2 hver 3. uke) eller karboplatin (AUC 6 hver 3. uke) og paklitaxel (175 mg/m2 hver 3. uke). Pasientene ble stratifisert etter BRAF-status, tumorekspresjon av PD-L1 og tidligere beste respons (BOR) med ipilimumab-behandling. Pasientene ble behandlet inntil progresjon eller uakseptabel toksisitet [23]. De primære endepunkter i studien var estimert ORR (RECIST v. 1.1), og sammenligning av total overlevelse mellom de to behandlingsgruppene [23].

Ved tidspunktet for den primære analysen var median oppfølging 8,4 måneder og ORR i nivolumabgruppen (n=120) var 32 % og i kjemoterapigruppen (n=47) var den 11 %. Fullstendig (complete) respons ble observert hos 3,3 % og delvis respons i 28,3 % av pasientene i nivolumabgruppen. I kjemoterapigruppen hadde ingen pasienter nådd fullstendig respons og 10,6 % hadde en delvis respons. Median varighet av respons var ikke nådd for nivolumab-gruppen mens den for kjemoterapigruppen var 3,5 måneder. Median tid til respons var henholdsvis 2,1 og 3,5 måneder. (swimmers plot Figur 2) Overlevelseshdata var ikke modne ved analysetidspunktet [23]. Disse resultatene demonstrerte at effekten av nivolumab var signifikant bedre enn utprøvers valg av kjemoterapi hos tidligere behandlede pasienter med avansert melanom.

CheckMate 066 (behandlingsnaive pasienter)

CheckMate 066-studien undersøkte effekten av nivolumab som 1. linje-behandling hos pasienter med avansert melanom uten BRAF-

Tabell 1:				
Nivolumab immunrelaterte bivirkninger, organgrupper, pasienter, n (%)	CheckMate 037 (n=268)		CheckMate 066 (n=206)	
	Alle Grader	Grad 3-4	Alle Grader	Grad 3-4
Hud	78 (29)	1 (<1)	77 (37)	3 (2)
Gastrointestinale	31 (12)	3 (1)	35 (17)	3 (2)
Endokrine	21 (8)	0 (0)	15 (7)	2 (1)
Hepatiske	12 (5)	2 (1)	7 (3)	3 (2)
Pulmonale	6 (2)	0 (0)	3 (2)	0
Renale	4 (2)	1 (<1)	4 (2)	1 (1)

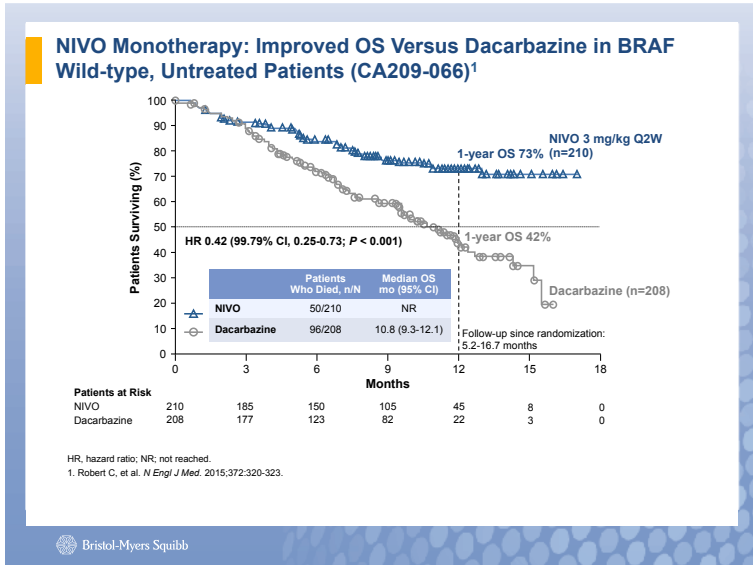
Toksisitetsgraderingene er i henhold til National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events versjon 4.0 (NCI-CTCAE v4).

mutasjon. Studien var en randomisert, dobbelblindet, fase III- studie og inkluderte 418 pasienter til å få enten nivolumab 3 mg/kg (n = 210) hver 2. uke eller dakarbazin (n = 208) hver 3. uke [24]. Randomiseringen ble stratifisert i henhold til PD-L1-status og M-stadium (M0/M1a/M1b vs. M1c). Behandling pågikk frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet [24]. Det primære endepunkt var total overlevelse og de sekundære endepunktene inkluderte PFS, ORR og PD-L1 uttrykk som prediktiv markør for overlevelse. På grunn av signifikant bedre effekt av nivolumab på overlevelse ble studien stoppet tidligere etter anbefaling fra den uavhengige datamonitoreringskomité.

Total overlevelse ved 1 år var 73 % i nivolumabgruppen vs. 42 % i dakarbazingruppen (OS figur 3). Risikoen for død ble signifikant redusert med 58 % i nivolumabgruppen (HR=0,42; 99,79% CI; 0,25 til 0,73; P<0.001). Median overlevelse ble ikke nådd for nivolumab gruppen og var for dakarbazin gruppen 10,8 måneder. Median PFS var henholdsvis 5,1 og 2,2 måneder. I gruppen som fikk nivolumab var ORR 40 % med 8 % som oppnådde en fullstendig respons sammenlignet med dakarbazingruppen hvor ORR var 14 % og fullstendig respons oppnådd i 1 % av pasientene. Studien konkluderte med at pasienter med avansert melanom som ble behandlet med nivolumab i førstelinje hadde en signifikant overlevelseshfordel sammenlignet med dakarbazin også på tvers av pre-spesifiserte undergrupper, inklusiv pasienter med dårlige prognostiske faktorer [24].

Bivirkninger

Bivirkningsprofilen for nivolumab monoterapi hos pasienter med avansert melanom har vist seg å være tolerabel og håndterbar i de kliniske studiene [21,23,24]. De fleste behandlingsrelaterte bivirkninger var av grad 1-2. Forekomsten av bivirkninger uansett alvorlighetsgrad (grad 1-4) var på henholdsvis 68 % for nivolumab og 79 % for kjemoterapi i CheckMate 037-studien og 74 % for nivolumab og 76 % for dakarbazin i CheckMate 066-studien. Grad 3-4 bivirkninger hadde en forekomst på 9 % i nivolumabgruppen og 31 % i kjemoterapigruppen i CheckMate 037. I CheckMate 066 var



Tabell 2.

forekomsten av grad 3-4 bivirkninger i nivolumabgruppen 12 % vs. 18 % i dakarbazingruppen [23,24]. De vanligste grad 3-4 bivirkninger i CheckMate 037 var økt lipase (1 % av pasientene), økt ALAT (1 %), fatigue (1 %) og anemi (1 %). For kjemoterapigruppen var de vanligste grad 3-4 bivirkningene nøytropeni (14 %), trombocytopeni (6 %) og anemi (5 %) [13]. I CheckMate 066 var de vanligste grad 3-4 bivirkninger for nivolumab fatigue, diaré, utslett, oppkast, hypertyreoidisme og økt ALAT (0,5-1 % av pasientene). I dakarbazingruppen var de vanligste grad 3-4 bivirkninger trombocytopeni (4,9 %), nøytropeni (4,4 %), redusert antall nøytrofile celler (2,4 %) og redusert antall hvite blodlegemer (2 %) [24].

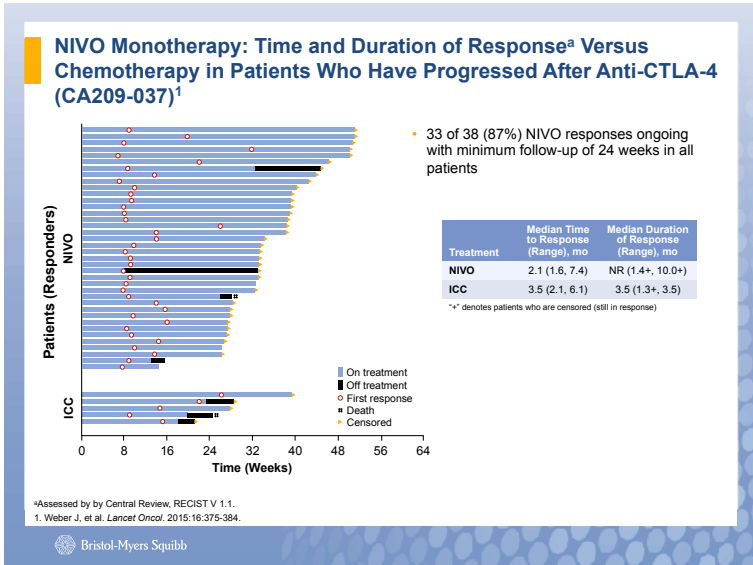
I samsvar med andre immunsjekkpunkt-hemmere er nivolumab assosiert med immunrelaterte bivirkninger. Immunrelaterte bivirkninger har blitt definert som de med en potensiell immunologisk etiologi og disse hendelser reflekterer sannsynligvis nivolumabs virkningsmekanisme [25]. Forekomsten av immunrelaterte bivirkninger i CheckMate 037 og 066 var hovedsaklig klassifisert som grad 1-2 med relativt få grad 3-4 hendelser registrert (tabell 1).

De fleste grad 3-4 immunrelaterte bivirkninger opphørte (100 % i CheckMate 037 og ≈ 83 % i CheckMate 066) ved bruk av etablerte bivirkning-behandlingsalgoritmer [23,24]. De immunrelaterte bivirkningene har blitt håndtert med pause i behandlingen, behandlingsstopp og/eller administrasjon av symptomatisk eller immunsuppressiv behandling inkl. kortikosteroider [21].

Effekt av nivolumab i ikke-små-cellet lungekreft av typen plateepitelkarsinom
I slutten av oktober ble nivolumab godkjent av Statens Legemiddelverk for behandling av ikke-småcellet lungekreft av typen plateepitelkarsinom med samme dosering og behandlingsfrekvens som for avansert melanom (3mg/kg hver andre uke inntil progresjon eller uakseptabel toksisitet). Denne godkjenningen er basert på studiene

CheckMate 003 (fase I), CheckMate 063 (fase II) og CheckMate 017 (fase III). I CheckMate 003-studien ble pasienter med både plateepitel- og adenokarsinomhistologi inkludert. Her vises data fra plateepitelgruppen. Dosen som ble identifisert til å gi den beste effekten samtidig som den ble godt tolerert, var 3 mg/kg gitt hver andre uke. Det ble ikke observert noen nye bivirkninger enn det som var observert for Opdivo i avansert melanom. Effekten av nivolumab i plateepitelgruppen demonstrerte en ORR på 17% hos pasienter der median responsvarighet (median duration of response [mDOR]) ikke var nådd ved 3 års oppfølging. Overlevelsesanalysen viste at 49% av pasientene med plateepitelkarsinom fremdeles var i live etter ett år og videre var 28% i live etter 3 år. Disse resultatene er interessante i forhold til hva man normalt kan forvente for denne indikasjonen. Studien inkluderte pasienter med en allmenntilstand status (PS) 0 til 2, hvor 54% av pasientene hadde mottatt minst 3 tidligere linjer med behandling (tabell 2) [26]. Videre i en enarmet fase II-studie, CheckMate 063, var formålet å se effekten og tolerabiliteten til 3 mg/kg hver andre uke hos NSCLC-pasienter med plateepitelkarsinom [27]. Pasientpopulasjonen inkludert i denne studien hadde en PS 0-1 og måtte ha progrediert på minst to tidligere linjer med behandling. Studien demonstrerte en ORR på 15 % der mDOR ikke var nådd etter 12 måneder. Førtién prosent av pasientene var fremdeles i live etter 1 års oppfølging med en median total overlevelse på 8,2 måneder.

EEffekten av nivolumab ble sammenlignet med docetaxel i en stor randomisert fase III studie, CheckMate 017. Studien ble avsluttet tidligere enn planlagt etter beslutning fra en uavhengig datamonitoreringskomité siden primærendepunktet som var total overlevelse ble møtt. Overlevelsesanalysen viser at 1 års overlevelse var 42% for nivolumab og 24% for docetaxel med en risk ratio (hazard ratio [HR]) på 0,59 som demonstrerer en signifikant reduksjon i risiko for død i denne pasientgruppen med 41% (figur 4) [28]. ORR for nivolumab 20% mot 9% for docetaxel. Det var noe færre pasienter i



Tabell 3.

nivolumabarmen som hadde en stabil sykdom (29%) sammenlignet med docetaxelarmen (34%), men andelen pasienter som fortsetter å respondere var høyere for nivolumab (63%) enn for docetaxel (33%) [28]. Det ble ikke observert nye bivirkninger i denne studien enn det som tidligere er rapportert. Dersom man sammenligner graden av alvorlige behandlingsrelaterte bivirkninger (grad 3-5) i denne studien, ser man at docetaxel fører til 55% alvorlige behandlingsrelaterte bivirkninger mens nivolumab fører til 7%. Gjennom utviklingsprogrammet for nivolumab i lungekreft har det blitt observert noen flere tilfeller av grad 3-4 pneumonitt, spesielt i fase I- og II- studiene sammenlignet med malignt melanom. Nivolumab selekterer ikke mellom kreftspesifikke T-celler og autoreaktive T-celler. Dvs at når PD-1 blir blokkert, oppheves også bremsene til de autoreaktive T-cellene. Dersom noen av disse gjenkjenner normale celler i lungevevet, kan det forårsake en autoimmunreaksjon som normalt ville vært hemmet gjennom PD-1. Det samme gjelder de andre immunrelaterte bivirkningene. Disse bivirkningene er ikke hyppige sammenlignet med de vanlige bivirkningene som grad 1/2 kvalme, fatigue, nedsatt appetitt, diaré. Under studiene ble det fra tidlig fase erfart at det er viktig å følge opp pasientene med tanke på immunrelaterte bivirkninger. God informasjon til pasientene om bivirkninger og symptomer er avgjørende, slik at pasientene raskt kan behandles for bivirkningene før de blir alvorlige og behandling med nivolumab må seponeres [20]. En oversikt over de behandlings-/immunrelaterte bivirkningene er oppsummert i tabell 3 fra 063- og 017-studiene.

Effekt uavhengig av PD-L1 som den eneste foreløpige biomarkøren for PD-I-hemmere
Per i dag er den ene av de to kjente ligandene til PD-1 (PD-L1) blitt benyttet som en biomarkør for å undersøke om uttrykket av denne kan predikere effekten av PD-1-hemmere. Gjennom de kliniske studiene til nivolumab i NSCLCble det valgt å ikke stratifisere pasienter på bakgrunn av PD-L1-ekspresjon, men derimot analysert PD-L1s betydning i sammenheng med effektparametre retrospek-

tivt. Resultatene fra utviklingsprogrammet for NSCLC med plateepitelhistologi har vist at PD-L1 ikke er en prediktiv biomarkør for effekten av nivolumab i denne sykdommen da både PD-L1 positive og negative pasienter responderer på behandlingen (figur 5) [28]. Tilsvarende data ble også observert for malignt melanom i CheckMate 066-studien.

En dokumentert behandling
Det ble gitt markedsføringstillatelse for nivolumab av Statens legemiddelverk den 2. juli 2015 og den ble dermed den første PD-1-hemmeren godkjent til behandling av avansert melanom i Norge. Beslutningsforum har i tillegg besluttet at pasienter med avansert melanom nå kan behandles med nivolumab. Nylig kom det også markedsføringstillatelse Statens Legemiddelverk for ikke-småcellet lungekreft av typen plateepitel. Dermed er nivolumab den første PD-1-hemmeren i tillegg til den første immunterapien som er godkjent for denne pasientgruppen.

Sammen med langtidsoverlevelsesdataene (4 år) fra CheckMate 003 gir 1 års overlevelse på 73 % i CheckMate 066 håp om at overlevelseskurven ved avansert melanom for nivolumab, kan nå et platå som ligger høyere enn det vi i dag ser med ipilimumab på omkring 20 % [11,12].

Nylig ble dokumentasjonen for nivolumab ytterligere styrket av resultatene fra en annen fase III-studie publisert i The New England Journal of Medicine hvor nivolumab 3 mg/kg hver 2. uke ble sammenlignet med ipilimumab 3 mg/kg hver 3. uke (4 doser) i behandlingsnaive pasienter [29]. Studien var en randomisert, dobbelblindet, fase III-studie designet til å se effekt og sikkerhet av nivolumab monoterapi eller nivolumab pluss ipilimumab (ikke godkjent indikasjon) sammenlignet med ipilimumab monoterapi. Nivolumab monoterapi viste en mPFS på 6,9 måneder og ipilimumab monoterapi 2,9 måneder (minimum oppfølging 9 måneder). ORR for

nivolumabgruppen var 44 % og for ipilimumabgruppen var den 19 %. Komplet respons ble nådd hos 9 % av pasientene som fikk nivolumab monoterapi og hos 2 % av pasientene som fikk ipilimumab monoterapi [29]. Nivolumabs bivirkningsprofil i studien viste ingen nye hendelser og generelt sett var forekomsten av bivirkninger lavere i nivolumabgruppen sammenlignet med ipilimumabgruppen og bivirkningene var håndterbare med de etablerte bivirknings-behandlingsalgoritmer [29]. I tillegg til å vise bedre effekt sammenlignet med kjemoterapi både hos tidligere behandlede pasienter og hos behandlingsnaive pasienter, viser også nivolumab signifikant bedre effekt sammenlignet med ipilimumab i 1. linje. Selv om vi venter på mer modne data for å se hvor overlevelseskurven eventuelt når sitt platå, så viser data per i dag at PD-1-hemmeren nivolumab (Opdivo®) representerer en signifikant bedre behandlingsmulighet for pasienter med avansert melanom både som behandling i 1. linje og i senere behandlingslinjer [16]. Totalt sett ble 815 pasienter med avansert melanom inkludert i en fase I- og tre fase III-studier [17-22]. Av disse er 526 pasienter behandlet med nivolumab i 1. linje [24,29].

Historisk har det vært mange mislykkede forsøk med immunterapi i lungekreft. Det var derfor oppløftende å se resultatene fra studiene med nivolumab. Kort oppsummert er det evident at nivolumab har et stort potensiale i denne sykdommen, og det investeres i forskning og utvikling i samarbeid med fagmiljøer globalt (inkludert i Norge) for å styrke potensialet av denne type behandling i lungekreft. I løpet av det siste året er nivolumab godkjent for 6 indikasjoner av FDA i USA. Vårt mål er at vi kan bidra til å forlenge livet også for norske pasienter med ulike krefttyper i årene som kommer.

ipilimumab = Yervoy®
nivolumab = Opdivo®

Litteratur

1. Johnson KM, Mcpherson E, Oseneko K, et al. Cost-effectiveness of therapies for melanoma. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2015;15(2):229–42.

2. Fox MC, Lao CD, Schwartz JL, et al. Management options for metastatic melanoma in the era of novel therapies: a primer for the practicing dermatologists. Part II: management of stage IV disease. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68:13.e1–13.

3. Fox MC, Lao CD, Schwartz JL, et al. Management options for metastatic melanoma in the era of novel therapies: a primer for the practicing dermatologist. Part I: management of stage III disease. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68:1.e-9.

4. Dummer R, Hauschild A, Guggenheim M, et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012;23(Suppl 7):vii86–91

5. Cancer in Norway 2013 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. *Kreftregisteret*; 2015; Available from: http://www.kreftregisteret.no/Global/Cancer%20in%20Norway/2013/CIN_2013_web.pdf

6. de Vires E & Coebergh JW. Cutaneous malignant melanoma in Europe. *Eur J Cancer* 2004; 40: 2355–66.

7. de Vires E , Bray F, Coebergh JW in DM. Changing epidemiology of malignant cutaneous melanoma in Europe 1967–1997: rising trends in incidence and mortality, but stabilizations in western Europe and decreases in Scandinavia. *Int J Cancer* 2003; 107: 119–26.

8. Barth A, Wanek LA, Morton DL. Prognostic factors in 1,521 melanoma patients with distant metastases. *J Am Coll Surg.* 1995;

181:193–201.

9. Manola J, Atkins M, Ibrahim J, Kirkwood J. Prognostic factors in metastatic melanoma: a pooled analysis of Eastern Cooperative Oncology Group trials. *J Clin Oncol.* 2000; 18:3782–3793.

10. Unger JM, Flaherty LE, Liu PY, Albain KS, Sondak VK. Gender and other survival predictors in patients with metastatic melanoma on Southwest Oncology Group trials. *Cancer.* 2001; 91:1148–1155.

11. Maio M, Grob JJ, Aamdal S, et al. Fiveyear survival rates for treatment-naive patients with advanced melanoma who received ipilimumab plus dacarbazine in a phase III trial. *J Clin Oncol* 2015; 33: 1191-6.

12. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, et al. Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in unresectable or metastatic melanoma. *JCO, 2015 vol. 33 no. 17* 1889-1894.

13. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) NSCLC guidelines (http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf_guidelines.asp#nsc)

14. Hanna N et al. *JCO* 2004;22:1509-18

15. Fosella FV et al, *JCO* 2000;18:2354-62

16. Shepherd FA et al. *JCO* 2000;18:2095-103

17. Berman D, Korman A, Peck R, et al. The development of immunomodulatory monoclonal antibodies as a new therapeutic modality for cancer: the Bristol-Myers Squibb experience. *Pharmacol Ther.* 2015;148:132–53.

18. Wang C, Thudium KB, Han M, et al. In vitro characterization of the anti-PD-1 antibody nivolumab, BMS-936558, and in vivo toxicology in non-human primates. *Cancer Immunol Res.* 2014;2(9):846–56.

19. Taube JM, Klein A, Brahmer JR, et al. Association of PD-1, PD-1 ligands, and other features of the tumor immune microenvironment with response to anti-PD-1 therapy. *Clin Cancer Res.* 2014;20(19):5064–74.

20. Opdivo (nivolumab) preparatomtale, 16.07.2015

21. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(26):2443–54.

22. Hodi FS et al. SMR 2014, Long-term survival of ipilimumab-naive patients (pts) with advanced melanoma (MEL) treated with nivolumab (anti-PD-1; BMS-936558, ONO-4538) in a phase 1 trial, *Pigment Cell Melanoma Res.* 27; 1199

23. Weber J, D’Angelo SP, Minor D, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 therapy (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(4):375–84.

24. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation (CheckMate 066). *N Engl J Med.* 2015;372(4):320–30.

25. Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol.* 2014;32(10):1020–30.

26. Gettinger SN, Horn L, Leena Gandhi et al. Overall Survival and Long-Term Safety of Nivolumab (Anti–Programmed Death 1 Antibody, BMS-936558, ONO-4538) in Patients With Previously Treated Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. *Journal Clinical Oncology* 2015;20;33(18):2004-12.

27. Rizvi N et al. *Lancet Oncology* 2015 Mar;16(3):257-63

28. Brahmer J et al. 2015 *NEJM* 373;2:123-135

29. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med.* 2015;373(1):21–34.

Annonse

Annonce

Annonce

Current Status of Tumor Treating Fields (TTF) Therapy (Optune™, formerly NovoTTF™-100A System) for Glioblastoma



Eivind Storaas

Eivind Storaas, MD¹. Turnuslege, sykehuset i Vestfold, eivisto@gmail.com
Adrian Kinzel. Medical Director Europe, Germany, Novocure
Uri Weinberg . VP of Research & Development, Switzerland, Novocure

ABBREVIATIONS

CNS:

central nervous system

FDA:

Food and Drug Administration

HR:

hazard ratio

ITT:

intention to treat

kHz:

kilohertz; frequency equivalent to 1000 cycles per second

mITT:

modified intention to treat

MRI:

magnetic resonance imaging

OS:

overall survival

PFS:

progression-free survival

PRiDe:

Patient Registry Dataset

TMZ:

temozolomide

TTFields:

tumor treating fields

V/cm:

volts per centimeter; unit of intensity measurement of electric fields

VEFG:

vascular endothelial growth factor

Introduction

Glioblastomas (also known as glioblastoma multiforme or grade IV astrocytoma) are the most common type of primary malignant brain tumor in adults, and the most deadly.^{1,2} Approximately 90% develop de novo from normal astrocytes and exhibit rapid growth (primary glioblastomas), while the remainder develop from low-grade astrocytomas and grow more slowly (secondary glioblastomas).² Glioblastomas are highly vascularized and extremely proliferative invasive tumors with significant genetic and phenotypic heterogeneity.^{2,3}

Population studies indicate an age-adjusted incidence rate for glioblastoma that ranges from 0.59 to 3.69 per 100 000 persons.⁴ Norway has roughly 200 new glioblastoma diagnoses per year. The incidence of glioblastoma increases with age worldwide, and peaks in individuals aged 75-84 years.⁶

Despite modest improvements over the past 3 decades, overall survival (OS) for newly diagnosed patients remains a dismal 15 months with the current standard of care of surgical resection followed by concomitant radiation and temozolomide (TMZ) then maintenance TMZ,⁷⁻⁹ with a 5-year survival rate around 5%-10%.^{6,10,11} Prognosis

is particularly poor for those with recurrent disease and the elderly.¹² For patients with recurrent glioblastoma, the median progression-free survival (PFS) is 16 weeks (3.7 months) to 18 weeks (4.2 months) and the median OS is 31 weeks (7.1 months) to 40 weeks (9.2 months) with current treatment regimens.^{13,14} As for elderly patients newly diagnosed with glioblastoma, median OS is only about 4 to 5 months, 12 with a 5-year survival rate of <2% for those aged 65 years or older.⁶ Often, elderly patients do not receive multimodal therapy, in part due to comorbidities as well as a desire to balance the potential survival benefit associated with more aggressive therapy with the risk of treatment-associated toxicity.¹²

Proposed obstacles to more effective treatment include the widely infiltrative tumor growth, which typically precludes definitive surgical resection; the general barrier to chemotherapy delivery posed by the blood-brain barrier; intrinsic resistance of glioblastoma cells (with DNA repair enzyme MGMT) to alkylating chemotherapies; toxicity associated with increasing radiotherapy doses; and the difficulties of targeted therapy due to inter- and intra-tumoral heterogeneity.¹⁵⁻¹⁷

Recent data using Optune™ to treat glioblastoma, has generated exciting results.

Recent data using Optune™ (formerly NovoTTF™-100A System; Novocure Ltd., Haifa, Israel), a medical device that utilizes tumor-treating fields or TTFields (also known as alternating electric fields) to treat glioblastoma, has generated exciting results and has redefined the current standard of care for newly diagnosed GBM patients. The data with this novel treatment strategy for glioblastoma is examined below, following a review of evolving care for glioblastoma.

Evolution of glioblastoma treatment

Early (pre-temozolomide) era

Surgically debulking—to the maximum extent consistent with neurological function—followed by radiotherapy had become an early standard of care for glioblastoma by the early 1990s,^{18,19} but the role of chemotherapy remained controversial for some time afterwards. Initial chemotherapy for glioblastoma focused on intravenous injection of nitrosoureas, lipid-soluble drugs capable of crossing the blood-brain barrier.¹⁷ However, a meta-analysis of nitrosoureas studies revealed only a modest 5% increase in 2-year survival when nitrosoureas were combined with adjuvant radiotherapy.¹⁷ In addition, further analyses failed to demonstrate benefit of nitrosoureas in any particular clinical subgroup. As a result, investigators began to explore other potential chemotherapy options. Carmustine polymer wafers remain a currently approved treatment option in both Europe and the United States but have never demonstrated sufficient enough benefit to warrant widespread use.^{9,17} TMZ became the chemotherapy of choice for further investigation based on greater penetration of the blood-brain barrier, better bioavailability, and better tolerability than previous alkylating agents.

Temozolomide era

A landmark, 2005 phase 3 study comparing radiotherapy alone with radiotherapy plus concomitant and maintenance TMZ in newly diagnosed glioblastoma patients who had undergone surgery reported a median OS of 14.6 months with TMZ plus radiotherapy versus 12.1 months with radiotherapy alone (hazard ratio [HR], 0.63; P<.001).¹¹ As a result, the standard of care for patients with newly diagnosed glioblastoma became maximal surgical resection followed by concomitant radiotherapy and TMZ, followed by maintenance TMZ.⁹ A subsequent 5-year analysis showed 2-year and 5-year survival rates of 27.2% and 9.8% with TMZ versus 10.9% and 1.9% with radiotherapy alone.¹¹

In contrast to newly diagnosed glioblastoma, there is no standard of care for patients with recurrent glioblastoma, despite the fact that virtually all patients with glioblastoma relapse.²⁰ Potential treatment options include re-resection, reirradiation, TMZ-rechallenge, radiosurgery, chemotherapy-impregnated wafers (in combination with re-resection), bevacizumab, lomustine (plus bevacizumab), and - most recently - TTFields therapy.^{20,21} As discussed below, bevacizumab is an antiangiogenic agent that has been approved as treatment for recurrent glioblastoma in the United States - but not Europe.²²

Post TMZ Pharmacotherapies: bevacizumab

Bevacizumab is a monoclonal antibody to vascular endothelial growth factor (VEGF) that has been studied in both newly diagnosed and recurrent

glioblastoma patients. By binding VEGF, bevacizumab inhibits the angiogenesis that has been associated with glioblastoma.⁹ In one phase 3 trial of patients with newly diagnosed glioblastoma (RTOG 0825), adding bevacizumab to radiation plus TMZ and then as maintenance therapy with TMZ failed to significantly improve OS or the prespecified improvement target for PFS compared with placebo.⁹ A second phase 3 trial utilizing a similar treatment strategy (AVAglio) again failed to demonstrate an OS benefit with bevacizumab, although PFS was significantly improved in the bevacizumab versus placebo group.⁹ Based on these data, bevacizumab is not an approved treatment for newly diagnosed glioblastoma.

By contrast, bevacizumab did receive accelerated approval from the United States Food and Drug Administration (FDA) for the treatment of recurrent glioblastoma based on strong radiographic response rates (28%-35%) and 6-month PFS rates (29%-50%) in two prospective noncomparative phase 2 trials.⁹ However, the European regulatory authority has not approved bevacizumab for recurrent glioblastoma, citing the lack of a control arm in these two phase 2 trials. Recurrent glioblastomas that progress following bevacizumab are typically resistant to further chemotherapy, with a median OS of only 10 weeks following bevacizumab failure.¹⁰

TTFields therapy for glioblastoma

TTFields (Optune, Novocure) is an established antimitotic treatment modality that has been approved for the



Figure 1. Optune Components. The system consists of a plug in power supply, 4 insulated transducer arrays, an electric field generator (the device), a connection cable and box, a portable battery, a charger for portable batteries, and a carrying case (backpack). The device and battery can be worn with a backpack. Images reprinted with permission from Novocure Ltd.

treatment of glioblastoma in the European Union, Switzerland, Australia, and Israel, receiving a CE mark in 2007. Optune is approved for use in recurrent GBM in Japan and the United States, where data evaluating TTFields therapy as potential treatment for newly diagnosed glioblastoma recently resulted in an expanded indication by the FDA to include these patients.²⁴

Mechanism of action and usage

TTFields have a unique mechanism of action that bypasses the blood-brain barrier to deliver growth-suppressing, and ultimately lethal, electric fields to glioblastoma cells possibly independent of tumoral heterogeneity. Components of Optune are illustrated in Figure 1. The system delivers low-intensity (>0.7 V/cm), intermediate-frequency (200 kHz), alternating electric fields or Tumor Treating Fields (TTFields) to the brain via non-invasive transducer arrays attached to the shaved scalp of glioblastoma patients.

Optimal placement of transducer arrays is based on MRI data for the patient, allowing for personalized patient planning that maximizes field intensity to the tumor location. Treatment parameters for glioblastoma are preset at 200 kHz with a minimal field intensity of 0.7 V/cm, requiring no adjustment by physician or patient.²⁷ Recommended use for maximal benefit is at least 18 hours a day (75% of each 24-hour period), as well as continued treatment for at least 4 weeks.²⁸

Data indicate that 15% of patients with recurrent glioblastoma experience slowly developing but durable tumor response with TTFields therapy, and that some responders exhibit initial tumor growth before shrinkage.²⁹⁻³¹ Hence, treatment should not be discontinued based solely on early radiographic changes. Optune represents a treatment modality for glioblastoma that is complementary with chemotherapy after surgery and radiation. Optune selectively kills or arrests the growth of rapidly dividing cancer cells like glioblastoma by disrupting mitotic spindle formation during metaphase-to-anaphase transition and by producing a dielectrophoretic effect during telophase that interferes with organelle and macromolecule segregation within daughter cells.²⁷ Some of the cells that do divide produce unhealthy daughter cells with damaged chromosomes, ultimately leading to apoptosis (Figure 2).³²

Because TTFields are delivered locally, they do not produce systemic side effects.^{33,34}

The most common adverse effects in glioblastoma patients receiving TTFields therapy have been localized skin reactions or heat sensations of mild to moderate severity. In a study group, there was noted one case of localized skin ulceration.^{33,34} Systemic adverse events associated with chemotherapy have typically not been observed with TTFields therapy.^{33,34} The low toxicity of Optune makes it an attractive option for use in combination with chemotherapy for the treatment of glioblastoma.

Treatment of recurrent glioblastoma

Support for TTFields therapy in recurrent glioblastoma was obtained from the phase 3 (EF-11) trial, which compared TTFields therapy with best active chemotherapy by physician's choice in patients with recurrent glioblastoma.³⁴ Median OS in the intention to treat (ITT) population was 6.6 months for the TTFields group and 6.0 months for best active chemotherapy group (HR, 0.86; P=.27). PFS rates were also similar for the two groups (21.4% and 15.1%; P=.13). On

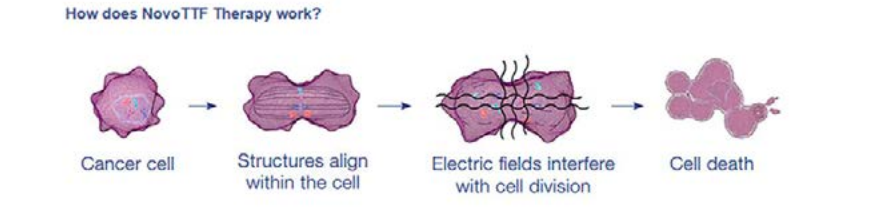


Figure 2. TTFields disrupt mitosis of glioblastoma or other rapidly dividing cells, leading to apoptosis (programmed cell death).

the other hand, the rate of severe adverse events was significantly lower with TTFields therapy, and quality of life measures also favored TTFields therapy over best active chemotherapy. Hence, TTFields therapy was approved for recurrent glioblastoma based on similar efficacy as best active chemotherapy, with better tolerability and higher quality of life.

A subsequent post-hoc analysis of the EF-11 OS data focused on the modified ITT (mITT) reported a significantly longer median OS with TTFields therapy versus best active chemotherapy (7.8 vs 6.0 months; HR, 0.69; P=.0093), representing a roughly 30% reduction in risk of death with TTFields therapy (Figure 3).³⁵ This mITT analysis corrected for the 23 patients in the ITT population of the TTFields group who failed to receive at least 1 full treatment course, while all but 1 patient in the ITT population of the active chemotherapy group received at least 1 full treatment course. A full treatment course for TTFields therapy was 28 days, which is consistent with recommended or intended use. The data from this post-hoc analysis suggest that, when used as intended in patients with recurrent glioblastoma, TTFields therapy is associated with superior efficacy compared to the best active chemotherapy, as well as better tolerability and quality of life in the vast majority of patients.

Unlike chemotherapy, TTFields therapy does not have a half-life that lasts beyond administration, and is only effective during time of application. For maximal effectiveness, recommended administration of TTFields therapy is at least 18 hours a day for at least 4 full weeks.²⁸ High daily compliance rates have been associated with longer median OS and increased likelihood of an objective response.^{31,35} Figure 4 illustrates the results from a recent post-hoc analyses of the EF-11 trial data examining the impact of treatment compliance on median OS.³⁵ As seen, patients receiving TTFields therapy with a maximal compliance rate ≥75% (≥18 hours a day) had a longer median OS than patients with a <75% compliance rate (7.7 versus 4.5 months; P=.042). A significant trend for improved median OS with higher compliance was also observed via Kaplan-Meier analysis.³⁵ Patient compliance also has been shown to be a predictor of tumor response and median OS in additional post-hoc analyses of the EF-11 data (Table 1).

Clinical practice experience from the Patient Registry Dataset (PRiDe), published in 2014, also supports the use of TTFields therapy for patients with recurrent glioblastoma. This study reported the findings for 457 unselected patients with recurrent glioblastoma who received TTFields therapy in a clinical practice

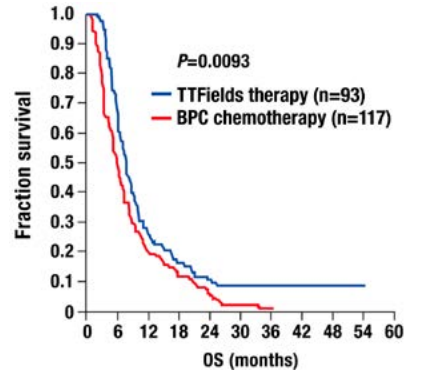


Figure 3. Kaplan-Meier overall survival for the modified intention-to-treat (mITT) population of the pivotal EF-11 trial of TTFields therapy in recurrent glioblastoma. (BPC = best physician's choice active chemotherapy).

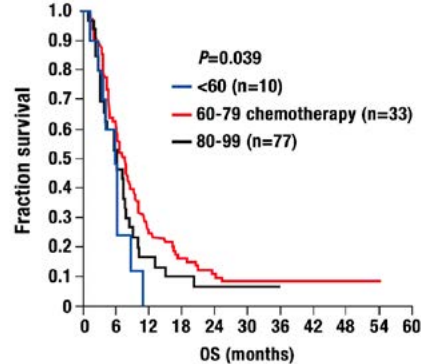
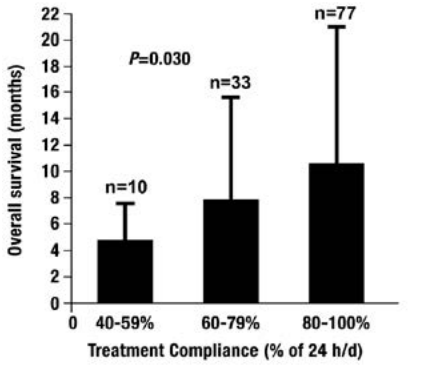


Figure 4. (A) Spearman rank correlation between TTFields therapy compliance and mean overall survival (OS). (B) Kaplan-Meier OS curves stratified according to compliance (<60%, 60–79%, and 80–90%).

Tabell 1: Response, median overall survival, and compliance with TTFields therapy in the Phase 3 EF-11 study. (Adapted from Vymazal & Wong, 2014.31)

Response	Median OS (mo)	Average compliance (average % per 24 h)	n	Comparison to responders (PR+CR)	
				Hazard ratio (95% CI)	Log rank P value
PR and CR	24.7	92	14		
SD	7.6	85	34	0.28 (0.14–0.58)	.0006
PD	5.5	79	59	0.24 (0.14–0.42)	<.0001
No follow-up MRI (NA)	2.4	60	13	0.08 (0.02–0.26)	<.0001
All patients	6.6	83	120		

Abbreviations: OS, overall survival; CI, confidence interval; PR, partial response; CR, complete response; SD, stable disease; PD, progressive disease.

setting across 91 cancer centers in the United States between October 2011 and November 2013.³³ The most common adverse events associated with TTFields therapy in both settings were mild to moderate skin reactions localized to the scalp beneath the transducer arrays that were easily treated with topical corticosteroids and usually did not require treatment interruption. Median OS for patients in the PRiDe registry compared favorably with the results for the TTFields therapy group (ITT population) in the EF-11 trial (9.6 vs 6.6 months), but some of the difference may have resulted from a higher percentage of patients with first recurrence in PRiDe (33% vs 9%). Particularly impressive median OS was observed in PRiDe when the analysis was restricted to patients who used TTFields therapy as intended (daily compliance $\geq 75\%$ or ≥ 18 hours daily) (13.5 months vs 4.0 months for those who had suboptimal compliance).

A comprehensive evaluation of available treatment options should occur for all patients with recurrent glioblastoma. Optune may be an appropriate first choice in suitable patients. A suitable patient should exhibit willingness and capacity to comply with Optune as recommended. As just mentioned, optimal efficacy with Optune has been demonstrated with a daily compliance of $\geq 75\%$ (≥ 18 hours daily) for at least 4 weeks duration.^{33,35} Post-hoc analyses of the EF-11 phase 3 trial data also indicated a significantly higher median OS with Optune in patients with a Karnofsky performance status (KPS) ≥ 80 , tumor size ≥ 18 cm², or a prior low-grade.³⁵ Patients with these characteristics may be expected to benefit most from Optune treatment. The PRiDe dataset also highlighted first and second versus third and subsequent recurrences as favorable prognostic factors in Optune-treated patients with recurrent glioblastoma.³³ Patients with recurrent glioblastoma and comorbidities may also be well suited for Optune, given the low systemic toxicity associated with this treatment.

Treatment of newly diagnosed glioblastoma

Full data results were presented by Dr. Stupp at the 2015 annual meeting of American Society for Clinical Oncology (ASCO) for a prospective, randomized, multicenter phase 3 trial (EF-14) comparing TTFields therapy plus TMZ with TMZ alone as maintenance therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma who had undergone maximal debulking surgery and completed initial treatment with radiotherapy plus adjuvant TMZ.³⁶ The primary study end point was median PFS in the ITT population, and the study was powered for OS as a secondary end point. The prespecified interim analysis was scheduled to be performed on median PFS and median OS data after the first 315 patients had accrued a minimum 18-month follow-up. That data cutoff was achieved in September 2014 and included 210 patients in the TTF-plus-TMZ treatment group and 105 in the TMZ-alone group. The two groups were well matched for age, tumor resection, KPS, and MGMT.

The results of the full analysis demonstrated that the percentage of patients alive at two years when treated with TTFields together with temozolomide was 43% (95% confidence interval 36-50%) compared to 29% (95% confidence interval 21-38%) when treated with temozolomide alone. Patients treated with TTFields together with temozolomide demonstrated a significant increase in progression free survival compared to temozolomide alone (median PFS of 7.1 months compared to 4.2 months, hazard ratio=0.69, P=0.001). Patients treated with TTFields together with temozolomide demonstrated a significant increase in overall survival compared to temozolomide alone (median OS from randomization of 19.4 months compared to 16.6 months, hazard ratio=0.75, P=0.022).³⁶

Based on the results of the initial interim analysis, which was presented at the 2014 Society for Neuro-Oncology (SNO) Annual Meeting, the Data Monitoring Committee recommended early termination of the study due to its overwhelming success. The Committee also recommended that patients in the control (TMZ-alone) arm

should be allowed to crossover to the TTFields-plus-TMZ arm prior to disease progression. Dr. Roger Stupp, MD, Director of the University Hospital Cancer Center at the University of Zurich, Zurich, Switzerland, characterized the trial results as “spectacular,” adding, “A new standard of care for patients suffering from glioblastoma is born.”²³

Conclusions and summary

Glioblastomas are an extremely deadly form of brain cancer with properties making them difficult to treat with traditional treatment modalities, including surgery, radiation, and chemotherapy. Even with best standard care, the median OS is only 15 months for patients with newly diagnosed glioblastoma, with a 5-year survival rate of around 5%-10%. Moreover, virtually all cases of glioblastoma eventually recur, with an even worse prognosis (few patients with recurrent disease survive more than 3 to 7 months), and few effective treatment options exist. Even recurrent glioblastomas that initially respond to bevacizumab inevitably recur, and these bevacizumab-refractory tumors are particularly resistant to traditional therapies.

Optune represents a unique treatment modality with a novel anti-mitotic mechanism of action and evidence supportive of its use for recurrent glioblastoma and, more recently, newly diagnosed glioblastoma. The recently reported data from EF-14 phase 3 trial and the new US FDA expansion of the indication both point to a new era and new standard of care that includes Optune for patients with newly diagnosed glioblastoma. Optune is currently approved in Europe for the treatment for the treatment of newly diagnosed glioblastoma, after surgery and radiotherapy with adjuvant temozolomide, concomitant to maintenance TMZ. In addition, Optune is currently approved in the United States for patients with recurrent and newly diagnosed glioblastoma and in the European Union, Switzerland, Australia, Israel, and Japan as monotherapy for recurrent glioblastoma after failure of surgery, radiation, and TMZ.

References

1. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 2007;114:97-109.

2. Veliz I, Loo Y, Castillo O, Karachaliou N, Nigro O, Rosell R. *Advances and challenges in the molecular biology and treatment of glioblastoma-is there any hope for the future?* *Ann Transl Med* 2015;3:7.

3. Urbanska K, Sokolowska J, Szmidt M, Sysa P. Glioblastoma multiforme - an overview. *Contemp Oncol (Pozn)* 2014;18:307-12.

4. Ostrom QT, Bauchet L, Davis FG, et al. The epidemiology of glioma in adults: a “state of the science” review. *Neuro Oncol* 2014;16:896-913.

5. Cancer Registry of Norway. *Cancer in Norway 2011-Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway*. Oslo: Cancer Registry of Norway, 2013.

6. Ostrom QT, Gittleman H, Farah P, et al. CBTRUS statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2006-2010. *Neuro Oncol* 2013;15 Suppl 2:ii1-56.

7. McNamara MG, Lwin Z, Jiang H, et al. Conditional probability of survival and post-progression survival in patients with glioblastoma in the temozolomide treatment era. *J Neurooncol* 2014;117:153-60.

8. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352:987-96.

9. Venur VA, Peereboom DM, Ahluwalia MS. Current medical treatment of glioblastoma. *Cancer Treat Res* 2015;163:103-15.

10. Mehta M, Brem S. Recent updates in the treatment of glioblastoma: introduction. *Semin Oncol* 2014;41 Suppl 6:S1-3.

11. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol* 2009;10:459-66.

12. Woehrer A, Bauchet L, Barnholtz-Sloan JS. Glioblastoma survival: has it improved? Evidence from population-based studies. *Curr Opin Neurol* 2014;27:666-74.

13. Friedman HS, Prados MD, Wen PY, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009;27:4733-40.

14. Kreisl TN, Kim L, Moore K, et al. Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol* 2009;27:740-5.

15. Ene CI, Holland EC. Personalized medicine for gliomas. *Surg Neurol Int* 2015;6:S89-95.

16. Huse JT, Holland E, DeAngelis LM. Glioblastoma: molecular analysis and clinical implications. *Annu Rev Med* 2013;64:59-70.

17. Okonogi N, Shirai K, Oike T, et al. Topics in Chemotherapy, Molecular-targeted Therapy, and Immunotherapy for Newly-diagnosed Glioblastoma Multiforme. *Anticancer Res* 2015;35:1229-35.

18. Mornex F, Nayel H, Taillandier L. Radiation therapy for malignant astrocytomas in adults. *Radiother Oncol* 1993;27:181-92.

19. Simpson JR, Horton J, Scott C, et al. Influence of location and extent of surgical resection on survival of patients with glioblastoma multiforme: results of three consecutive Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;26:239-44.

20. Anton K, Baehring JM, Mayer T. Glioblastoma multiforme: overview of current treatment and future perspectives. *Hematol Oncol Clin North Am* 2012;26:825-53.

21. Taal W, Oosterkamp HM, Walenkamp AM, et al. Single-agent bevacizumab or lomustine versus a combination of bevacizumab plus lomustine in patients with recurrent glioblastoma (BELOB trial): a randomised controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:943-53.

22. Avastin [package insert]; South San Francisco, CA: Genentech, Inc.; 2013. Available at http://www.gene.com/download/pdf/avastin_prescribing.pdf.

23. Novocure news release. Novocure announces the EF-14 phase III clinical trial of tumor treating fields in patients with newly diagnosed glioblastoma has been terminated at the interim analysis due to early success; November 15, 2014. Available at <http://www.novocure.com/news-and-events/news/2014.aspx>. Accessed May 12, 2015.

24. FDA approves expanded indication for medical device to treat a form of brain cancer. Available at <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm465744.htm>. Accessed November 24, 2015.

25. Novocure news release. Novocure announces Japanese approval of Optune (the NovoTTF-100A System) for treatment of recurrent glioblastoma. March 30, 2015. Available at <http://www.novocure.com/news-and-events/news/2015.aspx>. Accessed April 1, 2015.

26. Novocure Inc. Optune (NovoTTF-100A System). User manual. Issue date: April 2015.

27. Lacouture ME, Davis ME, Elzinga G, et al. Characterization and management of dermatologic adverse events with the NovoTTF-100A System, a novel anti-mitotic electric field device for the treatment of recurrent glioblastoma. *Semin Oncol* 2014;41 Suppl 4:S1-14.

28. Novocure Inc. Optune (NovoTTF-100A System). Instructions for use. Issue date: November 2014. Available at <http://www.optune.com/resources/educational.aspx>. Accessed March 20, 2015.

29. Rulseh AM, Keller J, Kleiner J, et al. Long-term survival of patients suffering from glioblastoma multiforme treated with tumor-treating fields. *World J Surg Oncol* 2012;10:220.

30. Villano JL, Williams LE, Watson KS, et al. Delayed response and survival from NovoTTF-100A in recurrent GBM. *Med Oncol* 2013;30:338.

31. Vymazal J, Wong ET. Response patterns of recurrent glioblastomas treated with tumor-treating fields. *Semin Oncol* 2014;41 Suppl 6:S14-24.

32. Benson, L. Technology meets oncology: Understanding the science of tumor treating fields, a novel antimitotic therapy for solid tumors. Poster presented at the Oncology Nursing Society 40th annual congress, April 23-26, 2015.

33. Mrugala MM, Engelhard HH, Dinh Tran D, et al. Clinical practice experience with NovoTTF-100A system for glioblastoma: The Patient Registry Dataset (PRiDe). *Semin Oncol* 2014;41 Suppl 6:S4-S13.

34. Stupp R, Wong ET, Kanner AA, et al. NovoTTF-100A versus physician’s choice chemotherapy in recurrent glioblastoma: a randomised phase III trial of a novel treatment modality. *Eur J Cancer* 2012;48:2192-202.

35. Kanner AA, Wong ET, Villano JL, Ram Z, Investigators EF. Post Hoc analyses of intention-to-treat population in phase III comparison of NovoTTF-100A system versus best physician’s choice chemotherapy. *Semin Oncol* 2014;41 Suppl 6:S25-34.

36. Stupp R, Taillibert S, et al. Tumor treating fields (TTFields): A novel treatment modality added to standard chemo- and radiotherapy in newly diagnosed glioblastoma — First report of the full dataset of the EF14 randomized phase III trial Presented at ASCO 2015; Chicago, IL.

Annonce

Annonce

Alternierende elektriske felter - standard ved primærbehandling av glioblastom?



Av Peter Brandal

I artikkelen av Eivind Storaas og medforfattere som blir publisert i dette nummeret av OnkoNytt diskuterer man glioblastomers biologi og behandling. Fokuset er det nye behandlingsprinsippet med alternierende elektriske felter hvis virkningsmekanisme sannsynligvis er å forstyrre mitosen.

Man har i mange år diskutert betydningen av kirurgi for glioblastompasienters prognose. Selv om den infiltrative biologien gjør radikal kirurgi umulig, så vil de fleste mene at kirurgi med fjerning av så mye kontrastladende neoplastisk vev som mulig er prognostisk gunstig for pasienter med glioblastom (1). Flere studier publisert fra litt før 1980 og fremover har vist at stråleterapi gir forlenget overlevelse for pasienter med høygradig gliom (2). I 2005 publiserte Stupp og medarbeidere resultatet fra den multinasjonale studien utgående fra EORTC og NCIC (26981/22981; CE3) som viste at tillegg av temozolomid konkomitant og adjuvant til stråleterapi ytterligere forbedret overlevelsen for pasienter med glioblastom. Foruten dette har man dessverre sett mange intervensjonsstudier uten at man har klart å vise bedret prognose for pasienter med glioblastom, ikke minst gjelder dette for antiangiogenetisk terapi (4,5).

Siden år 2000 har et privat selskap arbeidet med et helt nytt behandlingsprinsipp – alternierende elektriske felter. Man mener at virkningen til de alternierende elektriske feltene er forstyrrelse av mitosen. Mekanismene er ikke fullstendig klarlagt, men involverer påvirkning av mikrotubuli og fordeling av intracellulære organeller og makromolekyler. Dette leder til at de delende neoplastiske cellene ikke klarer å gjennomføre mitosen og derfor går i apoptose. Selskapet har studier i gang innen mange neoplastiske entiteter; lengst har man kommet for glioblastom. Mange som deltok ved EANO i 2010 vil huske den noe opphetede debatten etter Roger Stupps presentasjon av EF-11 studien. I denne studien randomiserte man 237 pasienter med gjenvekst av glioblastom til enten alternierende elektriske felter eller beste tilgjengelige kjemoterapi etter behandlende leges vurdering. Resultatene er senere publisert (6) og overlevelsen syntes svært lik for de to gruppene. Mange, inkludert undertegnede, følte at man hadde fått bekreftet at dette nye behandlingsprinsippet ikke hadde noe for seg. Senere igangsatte man imidlertid en studie for pasienter med nydiagnostisert glioblastom, kalt EF-14. Her randomiserte man mellom standard behandling med eller uten alternierende elektriske felter. Første planlagte interimanalyse ble utført i 2014 og resultatene ble presentert på SNO i november samme år (7). Analysen ble gjort på de 315 først inkluderte pasientene og man fant at median overlevelse i armen med alternierende elektriske felter var 19.6 måneder, mot 16.6 i pasientene med standard behandling. Fjernet man cross-over pasienter ble resultatene enda bedre. Bivirkningssiden var på ingen måte skremmende; behandlingen synes å være godt tolerert. Studien ble på bakgrunn av disse data stoppet for videre pasientinkludering. Endelig analyse av alle 700 inkluderte pasienter i EF-14 studien

ble presentert på ASCO i år (8). For det primære endepunktet progresjonsfri overlevelse var det signifikant bedre resultater for behandlingsarmen med alternierende elektriske felter, og det samme var tilfelle for median overlevelse (19.4 vs 16.6 måneder).

Resultatene fra EF-14 studien er utvilsomt oppsiktsvekkende. Likevel har man sett en noe avventende holdning til behandlingsprinsippet og mange ser frem til endelig publisering av resultatene. Det er en betydelig kostnad forbundet med behandlingen og Beslutningsforum er bedt om å vurdere om behandlingsprinsippet på bakgrunn av foreliggende data skal tilbys pasienter med nydiagnostisert glioblastom. Inntil videre avventes dette og ikke minst endelig publisering av resultatene fra EF-14 studien før man kan fastslå om alternierende elektriske felter skal sees på som standard ved primærbehandling av norske pasienter med glioblastom.

Referanser

1. Young RM, Jamshidi A, Davis G, et al. Current trends in the surgical management and treatment of adult glioblastoma. *Ann Transl Med* 2015;3(9):121.
2. Laperriere N, Zuraw L, Cairncross G; Cancer care Ontario practice guidelines initiative neuro-oncology disease site group. Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults: a systematic review. *Radiother Oncol* 2002;64(3):259-73.
3. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352:987-96.
4. Chinot OL, Wick W, Mason W, et al. Bevacizumab plus Radiotherapy–Temozolomide for Newly Diagnosed Glioblastoma. *N Engl J Med* 2014;370:709-722.
5. Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, et al. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med* 2014;370:699-708.
6. Stupp R, Wong ET, Kanner AA, et al. NovoTTF-100A versus physician's choice chemotherapy in recurrent glioblastoma: a randomised phase III trial of a novel treatment modality. *Eur J Cancer* 2012;48:2192-202.
7. Stupp R, Wong ET, Scott CB, et al. Interim analysis of the EF-14 trial: a prospective, multi-center trial of NovoTTF-100A together with temozolomide compared to temozolomide alone in patients with newly diagnosed GBM. *Neuro Oncol* 2014;16 (suppl 5):v167.
8. Stupp R, Taillibert S, Kanner A, et al. Tumor treating fields (TTFields): A novel treatment modality added to standard chemo- and radiotherapy in newly diagnosed glioblastoma — first report of the full dataset of the EF14 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2015;33 (suppl; abstr 2000).

Kong Olav Vs kreftforskningspris tildelt Rolf Bjerkvig

Gjengis med tillatelse fra Kreftforeningen

Mannen på broen



KREFTFORENINGEN

I 1993 ble det sagt seks ord til Rolf Bjerkvig som fikk avgjørende betydning for hans karriere: «Rolf, vi vil satse på deg». 20 år senere er det samme stemmen som tildeler ham kreftforskningsprisen.

Institutt for biomedisin og Haukeland sjukehus er forbundet med en innbygget glassbro. Vi står og ser ut på regnværet og blir enige om å kalle den translasjonstunellen. Det er gjennom den at forskernes dype forståelse for hvordan kreft oppstår og utvikler seg, blir bragt inn i klinikken for videre utforskning – til framtidig nytte for pasienter. – Etter flere tiår som forsker har jeg gravd stadig dypere etter mer forståelse. Og det er uhyre viktig å grave dypt. Faren er imidlertid at du ikke kommer deg opp igjen av hullet. For der nede i dypet er det så mye nytt å finne, det åpner seg opp nye ganger, nye veier å gå. Men man kan ikke følge dem alle sammen. Det meste av min innsats vier jeg nå til å overføre basale funn inn til klinikken, slik at de kan komme pasienter til nytte, forteller Bjerkvig.



Kristian Gerhard Jebsen Brain Tumour Research Centre ble åpnet sommeren 2014. Målet er utvetydig: å bringe viten generert gjennom mange år inn i klinikken. Gjennom et samarbeid med Luxemburg Institute of Health har senteret også et laboratorium med flere titalls forskere der. Til sammen teller forskergruppen mer enn 50 forskere i to land. Og på broen står en mild, vennlig og engasjert bergenser og leder dem alle sammen.

– Jeg kan bare si – og det er sant altså, legger Bjerkvig til – at grunnen til at vi har kunnet bygge dette opp skyldes støtte fra Kreftforeningen gjennom mer enn tjue år. Kreftforeningen har betydd svært mye. Punktum.

Men punktum er ikke satt. Denne fortellingen har knapt begynt.

Jeg ville bare en ting: forske

– Det å se levende kreftceller i mikroskopet, se hvordan de vokser ... Altså, jeg fant min plass med en gang. Det var dette jeg skulle drive med, sier Bjerkvig.

Da Rolf Bjerkvig tidlig på åttitallet vendte hjem etter endt utdanning fra det verdensledende forskningsmiljøet på hjernesvulst ved University of California, San Francisco, var han bitt. Han var overbevist. Det var forskning på hjernesvulst han skulle drive med. Men i Norge på åttitallet eksisterte knapt noe miljø for denne typen forskning. Bjerkvig fikk tilbud om jobb hos professor Ole Didrik Lærum ved Gades institutt. Tilbudet hadde riktignok en hake.

«Du kan få jobbe hos meg, men jeg har ingen lønn til deg» sa Lærum. – Slik gikk det til at jeg begynte å selge sko i min fars skobutikk hver torsdag og lørdag. Resten av tiden de neste to årene

tilbragte jeg i laboratoriet. Uten lønn. Jeg gjorde det av ren og skjær interesse, minnes Bjerkvig. – Jeg var ikke en gang ferdig med medisinstudiet. Folk mente jeg måtte gjøre meg ferdig, men jeg var ikke interessert. Jeg ville forske. Jeg hadde forstått noe vesentlig som jeg ville utforske videre.

Første fundament: mikrohjernen

Bjerkvig vendte nemlig ikke tomhendt hjem fra USA. Med seg hadde han mye forskererfaring som han videreutviklet i Bergen: en modell som det tok fem år å utvikle. Resultatet viser han på skjermen foran meg i form av en 8 millimeter film. Bjerkvig forteller at den viser hvordan kreftceller invaderer normalt hjernevev, og at den la grunnlaget for at han snart kunne slutte å selge sko og vie seg til forskning på heltid. Denne gangen med lønn. Men hvordan ble modellen til? Bjerkvig går rett på sak.

– Vi utviklet en mikrohjernemodell som ble utsatt for kreftceller og vi var i stand til å se, under mikroskopet, hvordan kreftcellene spiste seg inn i det normale hjernevevet. Systemet ga grunnlag for omfattende publisering i toneangivende tidsskrift, og ga Bjerkvigs forskning internasjonal anerkjennelse. Tretti år senere er den fortsatt den mest realistiske modellen for å studere invasjon. Modellen ble også første fundament for et langvarig partnerskap med Kreftforeningen.

– Alle mente jeg burde konsentrere meg om kliniske studier og bli lege, men jeg var overbevist om at jeg kun hadde én vei å følge. Forskningsmodellen var verdifull, jeg publiserte godt og med den som utgangspunkt fikk jeg en stipendiatstilling fra Kreftforeningen. Sakte bygget jeg opp et miljø og fikk et postdoktorstipend og deretter et forskerstipend, sier Bjerkvig.



Men det var først i 1993 at han fikk en telefon som gjorde at han kunne forske med forutsigbarhet.

Andre fundament: biopsisfæroiden

– I 1991 arvet jeg en utrangert lab av en avgått dosent, pluss 30 000 kroner i driftsmidler. Ingenting, med andre ord, ler Bjerkvig.

To år senere ringte Brith Skråning fra Kreftforeningen med de forløsende ordene: «Rolf, vi vil satse på deg». Forskeren fikk en tekniker til disposisjon og neste kapittel i Bjerkvigs karriere kunne ta til.

På nittitallet ble mange stipendiater utdannet på bakgrunn av Bjerkvigs invasjonmodell. De studerte ulike mekanismer for kreftspredning og terapi, holdt foredrag internasjonalt og publiserte i tunge tidsskrift. Men modellen, selv om den var avgjørende, var tross alt en modell in vitro – en modell utenfor kroppen. Kunne man utvikle en modell i en levende organisme?

– Vårt neste forsøk virket temmelig naivt, men skulle vise seg å bli viktig. Av kreftsvulster som patologen hadde operert ut, skar vi av ørsmå biter. Vi gjorde altså ikke det som var vanlig, nemlig å skille cellene fra svulsten fra hverandre i cellelinjer. Vi puttet dem i skåler og så at de små tumorfragmentene overlevde og utviklet seg til runde, fine strukturer. Fra Radiumhospitalet fikk jeg hårløse, immundefekte rotter som vi opererte tumorfragmentene inn i hjernen på. Hjernesvulstene som utviklet seg viste seg å være svært like dem du ser i pasienter, forklarer Bjerkvig.

Nå hadde forskeren en modell – in vivo – en dyremodell for videre utforskning av hvordan kreftsvulster utvikler seg i hjernen på oss mennesker. I forsøk viste også de små tumorfragmentene seg å invadere mikrohjernene som Bjerkvig hadde utviklet flere år tidligere. Enda et spadestikk til dypere forståelse. Herfra gikk det rett til vær. Nesten.

Bjerkvigs bioreaktor

– Det europeiske romfartsbyrået hadde et program for biologi i verdensrommet. Mikrohjernene jeg hadde utviklet var umodne hjerner. Nå søkte jeg om penger for å se på hjerneutvikling gjennom 21 dager i verdensrommet. Programmet ble imidlertid lagt på is,

men jeg hadde fått penger og hadde jobbet med forberedelser en god stund, minnes Bjerkvig.

Bjerkvig kom i kontakt med professor Tor Henning Iversen i Trondheim. Han hadde sendt celler fra tomatplanter støpt inn i alginat opp i verdensrommet.

– Kanskje vi kan gjøre det samme med humane celler, tenkte jeg. Det gjorde vi, og menneskecellene i alginatkulene vokste og rundet seg opp til fine små kuler. Det neste jeg gjorde var å sette nye gener inn i cellene, sier Bjerkvig.

På dette tidspunktet var forskere svært opptatt av angiogenese, det vil si kroppens evne til nydanning av blodårer. Kunne man finne en metode for blokkering av blodkar til svulstene? Og ville ikke det sørge for at svulsten ikke kunne vokse? Det naturlige proteinet endostatin hadde blitt oppdaget ved Harvard, og stoffet viste seg å hemme angiogenese. Enorme summer ble brukt til å utforske stoffet, og Bjerkvig laget et system for forsyning av det til kroppen.

– Jeg programmerte cellene som jeg satte inn i alginatkulene til å produsere endostatin. Kulene som var 0,5 mm store, satte vi inn i hjernen på dyr, deriblant minigriser, hvor vi kunne vise til endostatinproduksjon i et halvt år. Dessverre feilet endostatin da det i USA ble gjort kliniske forsøk på pasienter, konstaterer Bjerkvig.

Blokkerte blodkar

– Se for deg at du reiser deg opp nå og løper hundre meter så fort du kan. Du blir fort ganske sur i muskulaturen, ikke sant? Da går kroppen over fra aerob til anaerob forbrenning.

Når oksygenet er oppbrukt går musklene over til å bruke av kroppens reserver i stedet. Noe liknende skjer med en kreftsvulst, forklarer Bjerkvig.

Rolf Bjerkvig forklarer meg hvorfor kliniske forsøk med anti-angiogeneseterapi ikke har ført fram.

– Når blodforsyningen til svulsten opphører skjer ikke det vi hadde håpet på, at kreftutviklingen stopper opp. I fravær av oksygen produserer svulsten energi fra andre næringsstoffer i stedet. Og så ...

Bjerkvig leter etter en folkelig forklaring.

– Og så sier kreftcellene til hverandre: «her kan vi ikke være, vi må stikke et annet sted hvor vi får nok oksygen ...» Det motsatte av det vi ønsker, skjer: svulsten vandrer videre, den invaderer andre deler av hjernen.

På grunnlag av denne kunnskapen er Bjerkvigs forskningsgruppe i ferd med å utvikle nye terapeutiske prinsipper – ny kreftbehandling.

– Det spennende er at vi nå vet hvordan svulsten oppfører seg når den blir utsatt for denne typen behandling. Men det er en vei å gå før denne forskningen finner veien gjennom tunnelen og over i klinikken. Da er det andre deler av forskningen vår som kan være nærmere et gjennombrudd, sier Bjerkvig, før han tar ny sats.

Vi sitter på et potensielt gullegg

Heldigvis er det slik at svært få får ondartet hjernesvulst. I Norge dreier det seg om tre-fire personer per hundre tusen. Antallet som får annen type kreft med spredning til hjernen, er derimot langt større.

– Nå må du følge med, sier Bjerkvig.

Forskeren viser meg bilder av fluoriserende mus med kreft – kreft fra mennesker satt i sirkulasjon i musen. – Vi satte inn nye gener i dem og kunne spore hvor i kroppen kreften befant seg, forteller Bjerkvig.

– Deretter tok vi organene ut av kroppen og skilte kreftcellene fra de normale cellene. Det er nemlig mulig når kreftcellene er genetisk merket. Til slutt gjennomførte vi en såkalt dypseksenisering av dem. Da får man det vi kaller en gensignatur for cellene. Vi ville se om vi kunne finne en gensignatur for spredning til hjernen, det vil si hvilke gener som var mer aktive og hvilke som var mindre aktive. Det fant vi, slår Bjerkvig fast.

I 2006 ble det ved Broad Institute i USA utviklet en uhyre avansert metode for analyse av biologisk informasjon. Metoden er et kart som gjør det mulig finne sammenhenger mellom gensignaturer lik dem Bjerkvig forteller om, og tilsvarende mønstre forårsaket av aktuelle kreftmedikamenter.

– Er et genuttrykk oppregulert, vet vi at det har sammenheng med kreftutvikling. Det vi er på jakt etter er en medisin som kan nedregulere uttrykket, som gir den motsatte gensignaturen som den vi finner i kreftcellene, forklarer Bjerkvig.

Forskerne ved Harvard testet flere tusen medikamenter. Satt på prøve mot gensignaturene Bjerkvig hadde funnet, så flere stoffer ut til å kunne ha en effekt. Men særlig var det ett stoff som vekket interesse.



– Et stoff som blant annet finnes i nøtter, kom svært positivt ut. Forsøk vi har gjennomført, viser at stoffet har fabelaktig effekt på kreft med spredning til hjernen. Resultatene viser at svulstmengden kan reduseres betraktelig. Men det rare er, forteller Bjerkvig og smiler, at dette er en del av et naturpreparat.

Bjerkvig forteller om forskning som er så forsk at ingenting foreløpig er publisert om den. Og slik er forskningsverdenen: Er ikke resultatene kommet på trykk, er de vanskelige å fortelle om uten en mengde forbehold.

«Det å se levende kreftceller i mikroskopet, se hvordan de vokser... Altså, jeg fant min plass med en gang. Det var dette jeg skulle drive med.»

– Funnene våre er så interessante at det haster med å få dem publisert. I første rekke søker vi Statens Legemiddelverk om godkjenning av stoffet og ønsker å komme i gang med klinisk utprøving på pasienter så snart som mulig. Håpet vårt er at kliniske studier vil vise at dette er forskning som kan få pasientnytte i form av livsforlengende behandling. Det ligger fire år bak denne forskningen som har gitt oss uhyre mange interessante svar, men de viktigste svarene er fortsatt gjemt et sted i framtiden, konstaterer Bjerkvig.

Alt mitt er ditt

Dette er forskning som plasserer Bjerkvig trygt midt på broen som forbinder den dype innsikten med den bredere pasientnytt. Der står han slettes ikke alene.

– Forskningen jeg akkurat har fortalt om er utført av doktorgradsstipendiat Terje Sundstrøm. Han jobber under professor Frits Thorsen som selv tok doktorgrad under meg. Det var han som startet oppbyggingen av dette metastaseprosjektet. Når du ser hvilket potensiale dette har, da sier du bare «alt mitt er ditt». Alle er opptatt av å forene krefter for å utforske dette videre, forteller Bjerkvig.

Det er ikke vanskelig å forstå at Rolf Bjerkvig har en inspirerende jobb. Før vi avslutter spør jeg ham likevel om hva som driver en 62-åring til å fortsette en tilværelse med 70-timers arbeidsuker, der det sosiale livet utenfor jobb begrenser seg til løpeturer med hunden.

– Nysgjerrigheten, svarer den blide bergenseren. – Lysten til å finne noe ingen ennå har funnet.

Før vi skilles gjentar Rolf Bjerkvig atter en gang betydningen Kreftforeningen har hatt for forskningskarrieren hans.

– Det er ikke mulig å forestille seg dette uten Kreftforeningen. På helt avgjørende punkt i min karriere var det midler fra Kreftforeningen som fikk meg videre, sier han.

Seks ord ringer i hodet mitt i det jeg følger translasjonstunnelen inn i klinikken og ut på gaten: «Rolf, vi vil satse på deg».

Og ute har det sluttet å regne.



Henrica Werner

Vinneren av Onkologisk Forum Ung Forsker pris 2015

Av Helga B. Salvesen og Line Bjørge

Vinneren av **Onkologisk Forum Ung Forsker pris 2015** ble MD, PhD Henrica Werner (1976). Hun er et meget godt eksempel på en kliniker som fra sitt pasientnære ståsted bygger bro mot basalforskning. Dette har resultat i et stort antall forskningspublikasjoner, der flere er av særlig høy kvalitet. Hun siste **5 år bidratt til 37 artikler, for 8 av disse som førsteforfatter**. Flere av arbeidene er publisert i høyt rangerte tidsskrift som PlosOne, Eur J Cancer, Nature communications og Nature, Nature Genetics, og Clinical Cancer Research. Hun har også stått for oversiktsartikler i anerkjente tidsskrift som Nature Rev Clinical Oncology, noe som illustrere at hun også er i ferd med å ta steget videre som toneangivende innen translasjonell kreftforskning også internasjonalt.

Werner ble utdannet som MD ved Universitetet i Maastricht med videre spesialist utdanning innen obstetrikk og gynekologi i Nederland og Storbritannia. Etter at hun kom til Norge i 2009, lærte hun flytende norsk i løpet av få måneder, og er en høyt verdsatt kollega i klinikken, der hun nå er 50% overlege kombinert med post doktorstipend.

Hennes doktorgradsprosjekt fokuserte på molekulære markører i behandling av livmorkreft i MoMaTEC1 studien. Hun tar nå disse studiene videre i sitt postdoktor prosjekt, der hun er medansvarlig for MoMaTEC2 studien, en prospektiv internasjonal klinisk

fase 4 implementeringsstudie av biomarkør-styrt behandling ved livmorkreft. I tillegg etablerte Werner i sin PhD periode et samarbeid med MD Andersson Cancer Center for karakterisering av primære og sprednings svulster ved hjelp av metoder for omfattende kartlegging av proteinuttrykk i prøvene.

Werner har vist en usedvanlig stor kapasitet gjennom å kombinere klinisk arbeid i flere europeiske land med å co-koordinere internasjonale multisenterstudier, og gjennomføre gjesteforsker opphold ved MD Andersson Cancer Center i USA. Hun har lært og tatt i bruk et stort spekter av laboratorieteknikker og verktøy for å analysere større datamengder.

Særlig kan man fremheve mulig behandlingsrelevans av Werners funn i studier av Stathmin som markør for respons ved Paclitaxel behandling, som nå tas videre i studier av dyremodeller og en klinisk studie med biomarkør integrering. Dette kan være viktige trinn på veien videre mot bedre og mer skreddersydd behandling ved livmorkreft.

*Vi gratulerer
henne med prisen!*



Æresmedlemmer NOF 2015

Styret foreslo 2 nye æresmedlemmer i NOF, som ble vedtatt av Årsmøtet i relasjon til Onkologisk Forum i Stavanger 2015. **Styret og NOF gratulerer!**

Av S. Sundstrøm



Erik Wist

Erik utnevnes for sitt mangeårige virke i norsk onkologi. Han begynte sin spesialistutdanning på Radiumhospitalet på tidlig -80 tallet og tok doktorgraden på samme sted. I 1985 dro han til Tromsø og bygget opp Kreftavdelingen ved UNN til en velfungerende onkologisk enhet, ikke minst akademisk. Eriks interesser var ikke bare fag, han ble en meget sentral figur i RST og UNN sine sykehusrevyer. Erik la sin sjel i Tromsø, og det var for noen overraskende at han på slutten av -90 tallet brøt opp og begynte på Ullevål. Der ble han sentral i brystkreft omsorgen, både i lederposisjoner internt på Ullevål, men ikke minst som leder av Norsk Bryst Cancer Gruppe (NBCG). Brystkreftbehandlingen har utviklet seg svært mye siden årtusenskiftet med økt individualisert behandling både adjuvant og ved metastatisk sykdom. Norge ligger på verdenstoppen i overlevelse ved brystkreft. Dette skyldes i stor grad godt fungerende oppdaterte retningslinjer og hurtig implementering av nye data i behandlingsalgoritmene. NBCG som faggruppe må anses å være «spydspissen» av faggrupper i norsk onkologi, til etterfølgelse for alle andre. Ikke minst skyldes dette Erik som har vært en meget markant leder av NBCG de siste 14 år. Erik er professor ved OUS og har publisert nær 200 publikasjoner referert i PubMed.



Øyvind Bruland

Øyvind startet sin onkologiske karriere ved DNR tidlig på -80 tallet. Først som vitenskapelig assistent, senere over i klinikken som underordnet lege. Hans forskning var primært rettet mot sarcomer. Doktorgraden ble avlagt i 1989. Han var interessert i radionukleider, både diagnostisk og terapeutisk. Hans nysgjerrighet medførte at han, sammen med andre, utviklet bruken av Ra-223 som terapi ved skjelettmetastaser. Radium 223 avgir α -partikler som har kort rekkevidde. Stoffet tas direkte opp i skjelett. Øyvinds teori var at Radium kunne brukes terapeutisk mot skjelettmetastaser uten for mye bivirkninger på grunn av kort rekkevidde. Øyvinds gruppe startet forsøk på pasienter med prostatakreft med skjelettmetastaser. Etter innledende fase II studier ble en stor internasjonal fase III studie gjennomført. For å gjøre en lang historie kort, Alpharadin som ble navnet på forbindelsen, viste sikker effekt hos pasienter med prostatakreft og skjelettmetastaser. Man fant god smertelindrende effekt og økt overlevelse. Stoffet er kommersialisert og markedsføres under navnet Xofigo og er nå i bruk i klinisk medisin. Utviklingen av Xofigo er uten tvil den største innovasjon som er gjort i norsk onkologi. Øyvind er professor ved OUS og har publisert mer enn 200 publikasjoner referert i PubMed.

Årets Onkolog

2015



Av S. Sundstrøm



Prisen for 2014 ble delt ut til Tor Jensen, Sykehuset Telemark, avdeling Skien under årets Onkologisk Forum. Tor har gjort en enestående jobb med å etablere og drive onkologisk service i Telemark Fylke siden årtusenskiftet. Han har drevet med onkologi siden slutten av -90 tallet, den første tiden innenfor Medisinsk avdeling der han tok ansvar for onkologien i tett samarbeid med hematologer. Fra 2003 til 2006 var han på Radiumhospitalet for slutføring av spesialiteten. Palliativt team og sengepost ble opprettet i 2004. Fram til 2014 var han eneste onkolog, men de siste to år er 2 nye spesialister i onkologi og 2 LiS i utdanningsstilling tilsatt.

Allerede i 2002 stipulerte Spesialitets-komiteen i Onkologi et behov for 4 onkologer i Skien. Det tok altså mer enn 10 år før man var på det nivå. Tor har drevet

onkologien i stor grad alene, det er nesten ikke til å begripe at han har orket. De siste 10 år er behandlingsalgoritmene blitt mer komplekse, med derav økt behov for godt oppdaterte klinikere. Tor er generalist onkolog som er meget godt oppdatert i faget og dedikert til sine pasienter. Sykehus direktørene ved Sykehuset Telemark kan ikke ha skjönt hvor billig onkologidrift de har hatt de siste 10 år. Tor har tatt unna!

Tor er en meget verdi kandidat som Årets onkolog.

Styret gratulerer!

Med vennlig hilsen
Styret i Norsk Onkologisk forening

Tidligere vinnere av årets onkolog:

2014
René van Helvoirt
Sykehuset Sørlandet Kristiansand

2013
Jan Folkvard Evensen
Oslo Universitetssykehus,
Radiumhospitalet, Oslo

2012
Knut Fjæstad
Sykehuset Innlandet, Hamar

2011
Arne Solberg
St. Olavs Hospital, Trondheim

Monica Jernberg Engstrøm er spesialist i generell kirurgi og bryst- og endokrinkirurgi. Hun disputerte for ph.d.-graden ved Norges teknisk naturvitenskapelige universitet i Trondheim den 13. mars 2015.

”Molecular subtypes and survival in a historic cohort of women with breast cancer”



Professor Anna Bofin var hovedveileder, og professor Lars Vatten og overlege/forsker Anne Irene Hagen var biveiledere.

Arbeidet ble gjort ved Institutt for laboratoriemedisin, barne- og kvinnesykdommer. Professor Anna Bofin var hovedveileder, og professor Lars Vatten og overlege/forsker Anne Irene Hagen var biveiledere.

Målsetningen med studiene bak denne avhandlingen var å bidra til bedre klassifisering av brystkreft i prognostiske grupper. Arbeidet er basert på en historisk kohort av kvinner med brystkreft med lang oppfølging. Fra 1956-1959 ble alle kvinner fra Nord-Trøndelag som var født mellom 1886 og 1928, invitert med i et brystkreftscreeningprogram i regi av Kreftregisteret. Av de nesten 26 000 inviterte kvinnene, fikk 1393 brystkreft i perioden fra 1961-2008. De fleste av disse kvinnene ble operert, men hadde ellers ingen eller lite tilleggsbehandling. Alle tilgjengelige vevsblokker fra disse svulstene ble hentet fra arkivet til avdeling for patologi ved St Olavs Hospital.

Svulstvev fra 909 av kvinnene hadde god nok kvalitet, og disse er inkludert i prosjektet. Svulstene ble klassifisert i histopatologiske typer og differensieringsgrad. Immunhistokjemi og in situ hybridisering ble brukt til å klassifisere svulstene i seks molekulære subtyper: Luminal A, Luminal B (HER2-), Luminal B (HER2+), HER2 subtype, Basal Phenotype og 5 Negative Phenotype. Avhandlingen bygger på studier av prognose for de ulike molekulære subtypene og av kjente markører hvor prognostisk nytte ikke er avklart. Det er 3 delprosjekter som er publisert i 3 artikler.

I den første studien ble prognosen for de ulike molekulære subtypene sammenlignet. Vi fant forskjeller mellom subtypene der Luminal A

hadde best prognose, mens HER2 subtypen og 5 Negative Phenotype kom dårligst ut. Det mest interessante var at disse forskjellene var bare tilstedet for svulster med histopatologisk grad 2 og bare de første 5 årene etter diagnose.

I den andre studien var målsetning å finne ut om TOP2A kan være til hjelp for å vurdere prognosen av brystkreft. TOP2A-genet er på kromosom 17, og koder for topoisomerase II α . Dette er målprotein for Antracyklin som er i bruk ved behandling av brystkreft. Vi fant en sterkt assosiert mellom TOP2A og hormonreseptor og HER2. Dette er viktige prognostiske og prediktive markører i klinikken i dag. I denne studien hadde ikke TOP2A en selvstendig prognostisk betydning.

I den tredje studien ble prognose for de 2 vanligste histopatologiske typene brystkreft sammenlignet. Vi fant at lobulær brystkreft grad 2 hadde dårligere prognose enn duktal brystkreft grad 2, men prognosen var sammenlignbar med duktal brystkreft av histopatologisk grad 3. De fleste lobulær brystkreftsvulster er negative for bindingsprotein E-cadherin. E-cadherin brukes som et diagnostisk hjelpemiddel når det er tvil om en svulst er lobulær eller ikke. I den tredje studien ble det funnet at E-cadherin kan være nyttig som en prognostisk markør for lobulær brystkreft fordi E-cadherin negativ lobulær brystkreft hadde dårligere prognose enn E-cadherin positiv. For duktal brystkreft hadde E-cadherin ingen prognostisk verdi.

Studiene bak denne avhandlingen er viktige bidrag i forståelsen av brystkreft. Først og fremst kan dette bidra til bedre klassifisering av brystkreft, og da spesielt den heterogene gruppen grad 2 svulster. Videre er det vist at histopatologiske type kan ha selvstendig verdi som en prognostisk markør, og dette kan få betydning for valg av behandling. Funnene må bekreftes i videre studier. E-cadherin kan lett implementeres i klinikken som en prognostisk markør for lobulær brystkreft.

Elene Janberidze: Depression and depressible symptoms in patients with advanced cancer – classification, assessment and treatment

”Depression and depressible symptoms in patients with advanced cancer – classification, assessment and treatment”



Hovedveileder:
Anne Kari Knudsen
Biveileder:
Marianne Jensen
Hjermstad
Biveileder:
Stein Kaasa

Depresjon og depressive symptomer er en belastning for pasienter med langtkommen kreft. Anslag som er gjort av forekomsten av depresjon hos pasienter med langtkommen kreft, varierer veldig; fra 3 til 58 %. Depresjon er dessuten ofte underdiagnostisert og underbehandlet til tross for at det finnes diagnostiske systemer og kliniske retningslinjer for depresjon.

Hovedmålet med denne avhandlingen er å bidra til å forbedre kartlegging, klassifisering og behandling av depresjon og depressive symptomer hos pasienter med langtkommen kreft. Tre forskjellige studier ble gjennomført: en systematisk litteraturgjennomgang, en tverrsnittstudie av et stort antall europeiske kreftpasienter og en retrospektiv studie basert på legers observasjon av kreftpasienter i deres siste levedøgn.

Variasjonen i anslagene av forekomsten av depresjon hos pasienter med langtkommen kreft, kan være relatert til kartleggingsmetoder, men også til heterogeniteten til studiepopulasjonen med hensyn til for eksempel alder, diagnose, spredning av kreftsykdommen og overlevelse. Presis beskrivelse av pasientpopulasjonen er nødvendig for å kunne sammenligne resultater på tvers av studier og overføre forskningsfunn til klinisk praksis. Hovedproblemstillingen i den systematiske litteraturgjennomgangen var: *Hvordan blir populasjoner av pasienter med langtkommen kreft karakterisert i studier om depresjon og symptomer på depresjon?* Den systematiske litteraturgjennomgangen viste at de hyppigst rapporterte variablene i de inkluderte studiene var alder (93 %), kjønn (90 %) og kreftstadium (95 %). Depresjons-

relaterte variabler, som bruk av antidepressiva, ble rapportert i 17 % av studiene, mens tidligere depresjonsepisoder ble rapportert i 12 %.

En annen mulig årsak til variasjonen i anslagene av forekomst kan være mangel på en standard for å definere og kartlegge depresjon hos pasienter med langtkommen kreft. Derfor er tydelige beskrivelser av metoder for kartlegging og klassifisering nødvendig for å bedømme hvorvidt studiefunnene er relevante for klinisk praksis. Den andre problemstillingen for den systematiske litteraturstudien var: *Hvordan blir depresjon kartlagt og klassifisert i kliniske studier av pasienter med langtkommen kreft?* Litteraturstudien konkluderte med at 25 % av studiene brukte validerte diagnostiske systemer for å klassifisere depresjon, for eksempel DSM og ICD klassifiseringssystem som bruker strukturerte og semistrukturerte intervju. 75 % av studiene brukte ikke et validert diagnostiseringssystem. De brukte imidlertid selv-rapporteringsverktøy som *Hospital Anxiety and Depression Scale* og forskjellige versjoner av *the Beck Depression Inventory*.

Det er altså stor variasjon i hvordan populasjon og kartleggingsmetoder blir beskrevet i studier av pasienter med langtkommen kreft og depresjon. En mer standardisert praksis er nødvendig for å forbedre generaliserbarheten og øke nytten av forskningsfunn. Sentrale aktører i fagfeltet bør oppmuntres til å utvikle anbefalinger for hvordan å beskrive pasientpopulasjon og hvilke kartleggingsmetoder som bør brukes i framtidige studier.

Farmakologiske intervensjoner, som antidepressiva, behandler depressive lidelser hos kreftpasienter effektivt. Likevel blir langt fra alle kreftpasienter som har fått en depresjon-diagnose, behandlet med antidepressiva. Hovedproblemstillingen i den andre studien, en internasjonal tverrsnittstudie (n=1048), var: *Hva er forekomsten av bruken av antidepressiva blant pasienter med langtkommen kreft inkludert i en internasjonal*

multisenterstudie? Denne tverrsnittstudien rapporterte at forekomsten av bruken av antidepressiva var 14 % i et internasjonalt bekvemmelighetsutvalg av kreftpasienter med langtkommen kreft.

Vi har manglet informasjon om hva som karakteriserer pasienter med langtkommen kreft som får behandling med antidepressiva. Derfor var den andre problemstillingen i tverrsnittstudien: *Hvilke sosialdemografiske og medisinske variabler er assosiert med bruken av antidepressiva i pasienter med langtkommen kreft i en internasjonal multisenterstudie?* I denne store internasjonale tverrsnittstudien ble følgende assosiert med bruk av antidepressiva mot depresjon hos pasienter med langtkommen kreft: ung alder, å være kvinne, bruk av smertestillende og tre eller flere komorbiditeter. Sykdomsrelaterte variabler som diagnose, stadium, allmenntilstand og overlevelsestid, var ikke assosiert med bruk av antidepressiva. Det mangler imidlertid fortsatt pålitelig informasjon om hvilke variabler som har innvirkning på legenes praksis med å foreskrive antidepressiva.

Kreftpasienter som nærmer seg livets slutt, kan oppleve depresjon eller depressive symptomer. Det er imidlertid vanskelig å bedømme om pasientene opplever en normal dødsprosess, eller om det er en depresjon. Forskningsspørsmålet i den tredje studien, en retrospektiv dødsatteststudie (n=1363), var: *Hva er forekomsten av depressive symptomer hos nederlandske pasienter med kreft det siste døgnet av livet i følge behandlende leger vurdering?* Resultatene viste at forekomsten av depressive symptomer hos pasienter med kreft de siste 24 timene av livet var 37,6 %. Blant disse ble mild/moderat grad av depresjon registrert i 31,8 % og alvorlig/veldig alvorlig i 5,8 %. For å undersøke nærmere hva som kjennetegner kreftpasienter med depressive symptomer, ble følgende problemstilling adressert i samme studie: *Er det en sammenheng mellom symptomer på depresjon og forskjellige sosialdemografiske*

variabler, kjennetegn ved pleie og symptomer i nederlandske kreftpasienter de siste 24 timene av levetiden? Det var en signifikant sammenheng mellom utmattelse og forvirring og milde/moderate symptomer på depresjon, mens angst var assosiert med både milde/moderate og alvorlige/veldig alvorlige symptomer på depresjon. Det at en spesialist i smerte eller palliasjon og psykiater/psykolog

var involvert i behandlingen var assosiert med at legene hyppigere vurderte at pasientene hadde alvorlige/veldig alvorlige symptomer på depresjon.

Det er fortsatt behov for økt oppmerksomhet mot subjektive symptomer, inkludert depressive symptomer, hos pasienter med langtkommen kreft. Denne avhandlingen

viser at det er nødvendig å øke helsepersonells kunnskap om kartlegging, klassifisering og behandling av depresjon og depressive symptomer hos pasienter med langtkommen kreft. Dette vil bidra til å optimalisere behandling og pleie til pasienter med kreft gjennom hele sykdomsforløpet.

David Blum: Symptom management in patients with advanced cancer and the role of computer assistance

”Symptom management in patients with advanced cancer and the role of computer assistance”



Hovedveileder:
Stein Kaasa
Biveileder:
Florian Strasser

Pasienter med langtkommen kreft opplever en rekke symptomer.

Disse symptomene er ofte underrapportert og underbehandlet. For å håndtere disse symptomene anbefales systematisk kartlegging og klassifisering i palliativ behandling og i onkologi, men det er fortsatt nødvendig å forske mer på hvordan symptomer og tegn best kan kartlegges og klassifiseres. For smerte er det etablert et formelt klassifikasjonssystem, men dette mangler fortsatt for kakeksi.

I den digitale tidsalder er det relevant å stille spørsmål om hvorvidt datateknologi kan være nyttig innen symptomhåndtering, nærmere bestemt for symptomkartlegging, monitorering, klassifisering og behandling, samt om hvorvidt det å ta i bruk datateknologi vil være ha en gevinst.

For å besvare disse spørsmålene har vi gjennomført to studier, en analyse av data fra en stor internasjonal tverrsnittsstudie og en systematisk review. Innsamlet data fra European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC) og Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) har vært grunnlag for analysene.

De viktigste funnene fra studiene er:

- Kartlegging og monitorering av symptomer og tegn ved hjelp av datateknologi er gjennomførbart når det er integrert i arbeidsflyten på onkologiske poliklinikker og har potensial til å bedre pasientbehandling.
- Å klassifisere pasienter i kakeksistadiene bekrefter konsensusdefinisjonen for kakeksi blant kreftpasienter. I et formelt klassifikasjonssystem for kakeksi blant kreftpasienter er det behov for videre systematisk arbeid for å finne ut hvilke spesifikke momenter som utgjør domenene, og hvilke definerte kombinasjoner av kliniske symptomer og tegn som er nødvendige for at klassifisering skal oppnå høy nok sensitivitet og spesifisitet til å kunne brukes i daglig klinisk praksis. Det er

behov for å validere den foreslåtte klassifikasjonen av kreftrelatert kakeksi, og det haster å få etablert en tydelig definisjon av pre-kakeksi ettersom disse pasientene er målgruppen for kliniske studier.

Til tross for entusiasmen for ny teknologi så er evidensen for at teknologiske beslutningsstøttesystem forbedrer behandling fremdeles begrenset, og det er behov for forbedringer og mer forskning på klinisk bruk av slike systemer. Det har blitt identifisert faktorer som kan forbedre teknologiske beslutningsstøttesystem: Systemene må være enkle å bruke, og rådene som gis må være vanskelige å overse; mer spesifikt må rådene bli gitt ved selve legekonsultasjonen, og lett tilgjengelig overstyring av varsler fra systemet bør forhindres.

Det trengs mer forskning for å finne svar på hvordan man best kan integrere teknologisk symptomkartlegging og monitorering av symptomhåndtering i daglig klinisk praksis, samt av hvordan man skal vise gevinsten ved slike systemer.

Annonce

Annonce

Røyking dreper!



Lungekreft er den kreftformen som tar flest liv i Norge både blant kvinner og menn. Røyking er den viktigste enkeltstående risikofaktoren for kreft, men også for tidlig død og tap av friske leveår i Norge.

Av Kristin Byrkje, spesialrådgiver i Kreftforeningen



Stort forebyggingspotensiale

Hovedparten av lungekrefttilfellene kan forebygges - røyking er årsak til om lag 85 prosent av tilfellene. Men også flere andre typer kreft kan forebygges. Desto mer en har røykt, desto større er risikoen. Dose-respons-forholdet mellom sigarett røyking og lungekreft er veletablert. Selv det å inhalere små mengder tobakksrøyk kan skade DNA, som igjen kan føre til kreft. Derfor vil røykeslutt redusere risikoen for lungekreft, uavhengig av hvor lenge man har røykt. For eksempel er risikoen for å utvikle lungekreft halvert 10 år etter røykeslutt, i forhold til dem som fortsatt røyker. Tilsvarende risikoreduksjon tar kun fem år for kreft i munn/svelg, strupe og blærekreft. Risikoen vil fortsette å synke de påfølgende årene. Helsegevinstene ved røykeslutt går selvsagt også langt utover forebygging av kreft. Selv om vi ikke vet nøyaktig hvilke røykere som vil utvikle kreft, bør alle som vil redusere risikoen slutte å røyke.

13 prosent røyker daglig og 9 prosent av og til, eller rundt en million mennesker til sammen. Med et så stort antall røykere er det stor helsegevinst å hente på befolkningsnivå. I tillegg er det mye å spare økonomisk. I følge beregninger fra Helsedirektoratet koster røyking samfunnet opp mot 80 milliarder kroner årlig. I tillegg er røyking den enkeltstående viktigste årsaken til sosiale ulikheter i samfunnet, all den tid hvem som røyker følger en sterk sosial gradient.

Røyking er farlig også for kreftpasienter og kreftoverlevende

Røyking er ikke bare en årsak til primærkreft. Kreftpasienter og kreftoverlevende som røyker har økt risiko for terapivikt og tilbakefall. De har økt risiko for komplikasjoner i behandlingsforløpet, dårligere effekt av behandling og følgelig økt totaldødelighet. De har også økt risiko for å dø av andre årsaker, som lungebetennelse og infeksjon. Kort fortalt: Røykeslutt forbedrer prognosen til kreftpasienter. (Kilde: Surgeon General's Report on Smoking and Health, 2014). Det vises til innlegget skrevet av René van Helvoirt og Bjørn Henning Grønberg.

Virkemidler i kampen mot tobakk Røykeslutt, hva mer kan gjøres?

Vi har også god kjennskap til hvilke virkemidler som har dokumentert effekt når det gjelder å begrense og forebygge skadene som er forbundet med tobakksbruk. Det er de brede tilnærmingene som har sterkest langsiktig virkning på tobakksforbruket i en befolkning. Det vil si bruk av strukturelle og økonomiske virkemidler sammen med kampanjer og tiltak innen helsesektoren (tobakksavvenning). Det vises til innlegget skrevet av Astrid Nylenna og Anna Naume Solem fra Helsedirektoratet.

I Kreftforeningen jobber vi bredt for å senke tobakksbruken, blant annet gjennom politisk innflytelsesarbeid og informasjonsarbeid. Det er veldig mye av dette arbeidet som er kjent og som har pågått over lang tid med gode resultater. I tillegg er det noen nyere saker vi har jobbet med i 2015 som er viktige å trekke frem.

Reklamefrie tobakkspakninger

Helse- og omsorgsdepartementet har gjennomført en høring om standardiserte tobakkspakninger. Dette er en sak vi i Kreftforeningen har jobbet lenge med. Forslaget går ut på å gjøre tobakksvarer mindre attraktive ved å begrense emballasjens reklameeffekt, øke effekten av de obligatoriske helseadvarslene samt minimere risikoen for at pakkedesign villeder om helseskader ved tobakksbruk. Tiltaket har allerede vist gode resultatet i Australia, og vi mener det er på høy tid å innføre dette også i Norge.

Røykeslutt i primærhelsetjenesten

Fastlegen har en essensiell rolle i det forebyggende helsearbeidet. De har en unik påvirkningskraft og vi vet at 2/3 av røykere oppsøker fastlege i løpet av ett år. Studier viser at oppfordring til røykeslutt i primærhelsetjeneste via minimal intervensjon fungerer, det er både helsemessig effektivt og kostnadseffektivt. Vi mener det er viktig både å oppfordre fastleger til å bidra til forebyggende røykeslutt, men også å gjøre dette enkelt og billig for pasienten. Vi mener derfor at det i fastlegers honorarsystem burde være honorering for primærforebyggende røykeslutt der det nå kun er honorering for sekundærforebyggende røykeslutt. I tillegg mener vi at visse legemidler til røykeavvenning under gitte vilkår burde refunderes.



Bilde er godkjent til bruk i Onkonytt av Kreftforeningen.

Screening med lavdose CT

Screening av lungekreft er omdiskutert. I praksis foregår det i varierende grad et slags screeningsarbeid i primærhelsetjenesten i Norge, for eksempel ved at eldre røykere ofte blir henvist til rtg thorax etter gjennomgått lungebetennelse. Vi ønsker imidlertid at Norge skal være et av foregangslandene på dette feltet ved å opprette et pilotprosjekt med screening av høyrisikogrupper for lungekreft med lavdose-CT, i samarbeid med andre nordiske land. Amerikansk forskning på lungekreftscreening viser at screening av utvalgte risikogrupper kan føre til en reduksjon i dødelighet på opp til 20 prosent, og 6,7 prosent i total dødelighet. Det siste er oppsiktsvekkende.

Lungekreftscreening står ved starten av en ny æra. Mange spørsmål må besvares i kommende studier. Vi mangler blant annet data for omkostningseffektivitet. Det er funnet høy falsk positiv rate i den

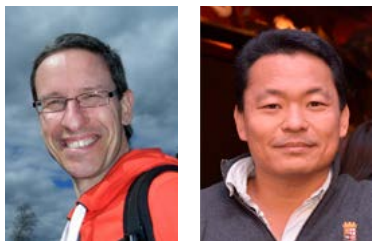
amerikanske lungekreftscreening-studien (NLST) – og lav i den danske (DLCST). Et estimat for overdiagnostikk i NLST er på 18 prosent – det kreves lenger oppfølgingstid i de europeiske studiene.

Det har vært en hypotese om at deltakelse i lungekreftscreening kunne medføre mindre motivasjon for røykeslutt. I DLCST steg andelen eksrøykere imidlertid signifikant. Det er i faglige kretser bred enighet om å trekke røykesluttintervensjon og -undervisning inn som fast del av et screeningprogram.

Veien videre

Det langsiktige målet er et tobakksfritt samfunn. For å oppnå dette må vi ta i bruk nye og effektive virkemidler i kombinasjon med de velkjente tiltakene. For kreftsykdommene vil dette bety lavere forekomst, bedre overlevelse og færre tilbakefall.

Røyking hos kreftpasienter: langt større negative konsekvenser enn opprinnelig antatt



R.P. van Helvoirt, Senter for kreftbehandling, Sørlandet sykehus Kristiansand
Bjørn Henning Grønberg, Institutt for kreftforskning og molekulær medisin, Norges
Teknisk-Naturvitenskapelige Universitet
og Kreftklinikken, St. Olavs Hospital, Trondheim

Tobakkkrøykingens historie

På forskjellige utskjæringer i gamle templer i Mexico og Sentral Amerika som dateres tilbake til 900-tallet kan man se prester som røyker (figur 1). Forgjengere til dagens sigarett besto av tobakk rullet inn i planteblad. Spanjolene tok tobakk med seg hjem til Europa og på 1700-tallet ble tynt papir introdusert som beholder for tobakken. Den spanske maleren Francisco Goya (1746-1828) har avbildet røykene personer på flere av sine verdensberømte malerier, for eksempel på La Cometa (figur 2). Produktet ble kalt for ”papelate”.

Omkring 1830 hadde disse papelates funnet veien til Frankrike og der ble de kalt det ”cigarette”, et navn som etter hvert er tatt i bruk verden over. Produksjonen skjedde for hånd fram til slutten av 1800-tallet. Det var en forholdsvis tidskrevende prosess og en erfaren cigarette-roller klarte i snitt bare å lage 4 sigaretter per minutt. Etterspørselen var raskt økende og i 1875 utlovde sigarettprodusenten Allen and Ginter i USA en belønning på

75000 (!) dollar til den som kunne lage en maskin som kunne produsere sigaretter automatisk. Flere kastet seg over prosjektet, men det var James Albert Bonsack som stakk av med prisen. Maskinen som han bygde og patenterte i 1880 kunne produserte hele 200 sigaretter per minutt (120000 i løpet av en 10 timers arbeidsdag) og revolusjonerte tobakksindustrien (figur 3). Den samlede daglige produksjonen økte i løpet av kort tid fra 40 000 til 4 millioner sigaretter.

Omkring 1920 hadde sigaretter overtatt for tyggetobakk som det mest brukte tobakksproduktet. I både den første og den andre verdenskrig, var sigaretter en fast del av forsyningene til det militære og amerikanerne bidro betydelig til populariseringen av sigarettene her i Europa. I USA nådde forbruket sin topp i 1965. Da ble det solgt hele 4 250 sigaretter årlig per innbygger over 18 år. Halvparten av alle menn og en tredjedel av alle kvinner var

røykere på den tiden. I midten av 60-tallet brukte tobakkstindustrien omkring 360 millioner dollar årlig på markedsføring, og det fantes både annonser med helsepersonell i hovedrollen (f.eks. ‘More doctors smoke Camels than any other cigarette’, figur 4) og annonser med et ‘vitenskapelig’ helsebudskap (f.eks. ‘Scientific evidence on effects of smoking – After 10 months ... no adverse effects on the nose, throat and sinuses of the group from smoking Chesterfield’, figur 5).

Fra slutten av 60-tallet begynte sigarettforbruket å avta, og industrien intensiverte markedsføringen. Noen firmaer forsøkte å koble røyking til en sporty livsstil, enten gjennom annonser (figur 6) eller sponsorstøtte av idrettsturneringer, eventyrlige turer og Formel 1 (figur 7, 8 og 9), mens andre fremmet budskapet om at et ekte ”country life” og røyking hørte sammen (figur 10). I år 2000 brukte tobakksindustrien svimlende 9592 millioner dollar på markedsføring.

Angel Roffo

Angel Roffo (1882 – 1947) (figur 11), en Argentinsk lege, disputerte i 1909 med sin avhandling ‘A contribution to the study of Cancer’ og fortsatte deretter med basal kreftforskning ved siden av sin kliniske virksomhet. I 1922 ble han direktør for Instituto de Medicina Experimental para el Estudio y Tratamiento del Cancer og var den ledende kreftspesialisten i Latin-Amerika. Han var blant de aller første medisinerne som viste at det var en sammenheng mellom tobakksrøyking og kreft og i 30-årene publiserte han forskjellige artikler om de karsinogene effektene av tobakk. Han baserte sine konklusjoner ikke bare på kliniske observasjoner, men også på dyreeksperimenter. Han ble vel tobakksindustriens største fiende i første halvdel av det tjuende århundre, men fikk på den tiden dessverre ikke så bredt gehør for sine konklusjoner i USA (noe som tobakksindustrien forståelig nok var glad for). En medvirkende faktor var vel at han var fra Latin-Amerika og at han publiserte en del artikler i tyske medisinske tidsskrifter. I 50 årene gikk hans eksperimenter nesten i glemmeboken og det var sjeldent at han ble

kreditert av amerikanske og engelske kreftforskere som i flere tilfeller bygde videre på Roffos eksperimenter. I etterkant har man innsett hvor banebrytende hans forskning var og han blir nå omtalt som ‘the forgotten father of experimental tobacco carcinogenesis’. Etter sin død, skiftet kreftinstituttet i Buenos Aires navnet til Instituto de Oncologia Angel H. Roffo.

Årene 1950 – 2000 Doll og Hill

I september 1950 publiserte Richard Doll og Bradford Hill artikkelen ‘Smoking and carcinoma of the lung’ i British Medical Journal (figur 12). Dette var den første ordentlige case-control studien i den engelsktalende medisinske litteraturen. Doll, som var lege, fysiolog og epidemiolog og Hill, som var epidemiolog og statistiker, konkluderte: ‘In other words, it must be concluded that there is a real association between carcinoma of the lung and smoking. We therefore conclude that smoking is a factor, and an important factor, in the production of carcinoma of the lung. The effect of smoking varies, as would be expected, with the amount



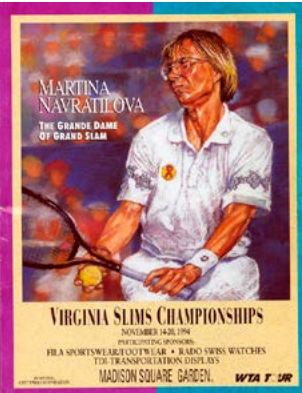
Figur 4.



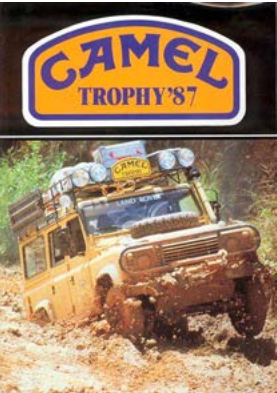
Figur 5.



Figur 6.



Figur 7.



Figur 8.



Figur 9.



Figur 10.



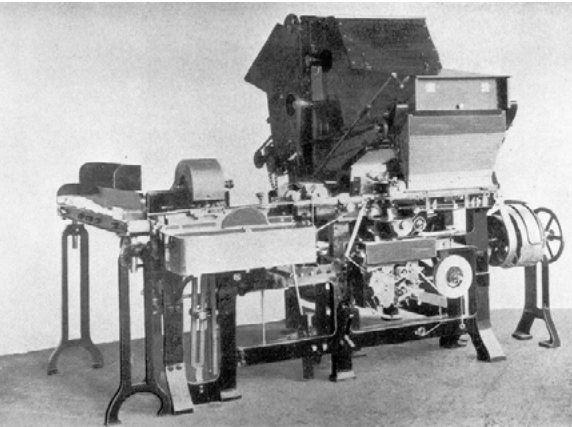
Figur 11.



Figur 1. Maya prest, avbildet på Palenque Tempel, Mexico.



Figur 2. La Cometa, malt av Francisco Goya i 1778.



Figur 3. Bonsacks Cigarette Machine, 1880.

smoked.’ Doll sluttet selv å røyke som en konsekvens av sine funn. I 1956 fulgte de opp med en prospektiv kohortstudie som bekreftet resultatene fra 1950.

Sjefen for de ca. 6500 ansatte i The U.S. Public Health Service Commissioned Corps er den såkalte Surgeon General – som oppnevnes for 4 års-perioder av USAs president. I sin funksjon er Surgeon General den viktigste talsmannen i folkehelsesaker i den amerikanske føderale regjeringen, og publiserer rapporter om mange forskjellige helserelaterte emner. Rapporten om ‘Smoking and Health’ fra 1964 var en milepæl. Rapporten var basert på over 7000 vitenskapelige artikler som omhandlet sammenhengen mellom røyking og sykdom og konkluderte med at røyking 1) kunne forårsake lungekreft og struphodekreft hos menn, 2) sannsynligvis kunne forårsake lungekreft hos kvinner og 3) var den viktigste årsaken til kronisk bronkitt. Rapporten innledet en periode hvor sigarettforbruket langsomt, men stadig gikk ned. Året etterpå vedtok den amerikanske kongressen ‘The Federal Cigarette Labeling and Advertising Act’ og i 1969 ‘The Public Health Cigarette Smoking Act’. Det kom advarsler om helsefaren ved røyking på sigarettpakker, og tobakksreklame på radio og TV ble etter hvert forbudt. I tillegg ble det innført årlige oppdateringer av helserapporter angående konsekvensene av røyking.

I 1979 kom nok en Surgeon General Report om røyking som ble presentert som: ‘This document reveals, with dramatic clarity, that smoking is even more dangerous – indeed. Far more dangerous than was supposed in 1964.’

Hirayama

I januar 1981 var det igjen British Medical Journal som kom med en meget viktig artikkel om farene ved røyking, denne gangen om passiv røyking. Takeshi Hirayama publiserte sin epidemiologiske studie som viste en 1,5 – 2 ganger høyere risiko for lungekreft hos Japanske ikke-røykende kvinner som var gift med røykende menn, sammenlignet med ikke-røykende kvinner gift med ikke- røykende menn. Tobakksindustrien prøvde å motsi hans konklusjon og engasjerte epidemiologen Nathan Mantel som på oppdrag skrev en rapport hvor han kritiserte Hirayama. Industrien brukte denne rapporten i sin markedsføring og fikk også trykket annonser hvor de fremhevet en artikkel av Garfinkel i Journal of the National Cancer Insitute (samme år, 1981), som ikke viste signifikante forskjeller. Ganske frekt siden industriens egne vitenskapsfolk mente at at Hirayama var en dyktig forsker og at hans konklusjoner var korrekte. British Medical Journal fanget opp ordskiftet og gjorde noe så uvanlig som å trykke Mantels kritiske rapport (som egentlig var ment for industrien) og ga Hirayama mulighet til å kommentere. Det endte med at Hirayama sammen med andre forskere knuste Mantels rapport i fillebiter.

Fem år senere var det gjennomført 13 studier på passiv røyking og det var nå så sterkt evidens at det kom en Surgeon General Report spesifikt om passiv røyking (The health consequences of involuntary smoking, 1986). Allerede året etter innførte Northwest Airlines røykeforbud på alle sine nasjonale flyvninger og andre selskaper fulgte senere, selv om det gikk tregt. Det var ikke før år 2000 at USA la ned forbud mot røyking på alle interkontinentale flyvninger med avreise fra USA. Storbritannia har tatt det siste steget for å beskytte ikke-røykere mot passiv røyking. I år innførte de forbud mot å røyke i biler som har barn (dvs under 18) om bord.

Fra myndighetens side ble det gjennom årene ført flere anti-røyking kampanjer, ofte med morsomme annonser (figurene 13, 14 og 15).

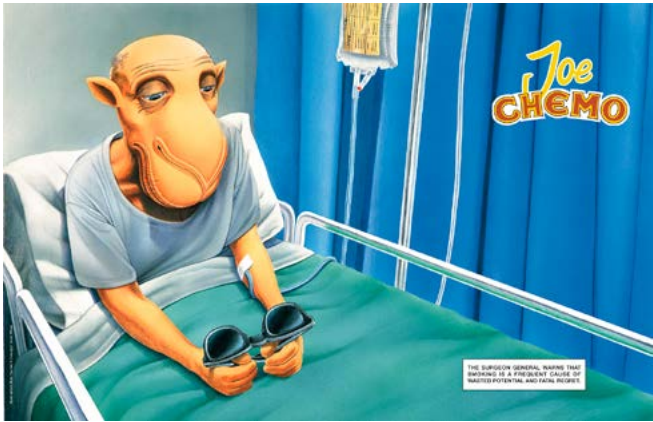
Ikke bare kreft

Da det 20. århundret var over, var det udiskutabel bevis for en kausal sammenheng mellom røyking og kreft og mellom røyking og hjerte- og karsykdommer, lungesykdommer, diabetes, revmatiske lidelser, øyesykdommer, tannsykdommer og prenatale og neonatale komplikasjoner.

Når det gjelder kreft, er det funnet kausal relasjon til følgende kreftsykdommer: lunge, øre- nese-hals, blære, nyre, prostata, bryst, ovarium, cervix uteri, pankreas, colon, rectum, lever, ventrikkel, leukemi, og øsofagus. Man kan derfor spekulere på om det er en relasjon også til andre krefttyper. Omkring 30 % av alle kreftdødsfall er en følge av røyking. Lungekreft topper denne statistikken. Over 20 % av kreftdødsfall gjelder lungekreft og cirka 87 % av lungekreftdødsfall skyldes aktiv eller passiv røyking.

Sammensetningen av tobakksrøyk

Røyk inneholder cirka 7000 forskjellige stoffer og nikotin er det primære avhengighetsskapende stoffet. 60 stoffer er bekreftet karsinogene. Brenning av tobakk genererer tre typer røyk: ‘mainstream smoke’, det vil si røyken som blir direkte inhalert ved dragsug, ‘sidestream smoke’ som er produktet av den basale kontinuerlige forbrenningen og ‘environmental smoke’, som er



Figur 13 (øverts v.), 14 og 15.

blandingen av main- og sidestream smoke og som omgir røykeren. Hvordan man røyker sin sigarett har effekt på ratioen av mainstream / sidestream smoke og dermed på mengden av de forskjellige toksiske stoffene kommer inn i lungene og deretter via blodet videre til andre organ. I gassform er det blant annet mange aldehyder (formaldehyde, acrolein, acetaldehyde) og som klart er forbundet med både KOLS og lungeemfysem. De fleste karsinogenene er i fast form (den såkalte «tjæren»): polysykliske aromatiske hydrokarboper, nitrosaminer og metaller som arsenikum, cadmium og krom. Tjæren inneholder også mange høyst reaktive og langlevende radikaler, som skader lungeslimhinnecellene ytterlige.

Stoffene i røyk entrer blodet i alveolene og påvirker kroppen for øvrig og fører til økt risiko for kreft i andre organ. Kombinasjonen av røyk og alkohol forverrer toksisiteten. Mer fettloselige karsinogene stoffer blir da lettere tatt opp i blodet.

At sigarettprodusentene fulgte anbefalingene fra myndighetene om å senke sigarettenes nikotin og tjære nivå (filtersigarett, light sigarett), har ikke ført til noen helsegevinst. Nikotinbehovet ble ikke endret og røykere begynte både å røyke flere sigaretter og å inhalere røyken dypere. Dette tror man er grunnen til ytterlig økning av lungekreftsisikoen og spesielt forekomsten av mer perifere lungekreftsvulster.

Hjelpemidler

Gjennom årene har det blitt utviklet flere produkter som kan hjelpe røykere med å slutte (bare 5 - 10 % klarer dette på egen hånd). Først ute på markedet var nikotin-tyggegummi (1984) og senere har det kommet nikotin plaster, nikotin-sugetabletter, nikotin-inhalator, nikotin-nesespray og medikamenter som bupropion (Zyban) og varenicline (Chantix).

Årene etter 2000: Effekter hos røykende kreftpasienter

I motsetning til all forskningen på kreftisiko ved røyking, har det vært mer sparsomt med forskning på konsekvensene av røyking hos pasienter som har fått påvist kreft. Men det er kommet mer data de siste årene og det er påvist store negative konsekvenser både for kreftpasienter som gjennomgår behandling med kurativ intensjon og for pasienter som får palliativ behandling. Surgeon General Report i 2014 var den første store publikasjonen som ga en detaljert, evidensbasert, oversikt over sammenhengen mellom tobakksbruk og markant dårligere helseutsikter for kreftpasienter. Kreftpasienter som røyker har høyere dødelighet, høyere kreftspesifikk dødelighet, større risiko for sekundærkreft, større risiko for tumorresidiv, lavere effekt av strålebehandling og medikamentell behandling og mer behandlingsrelatert akutt- og sentoksisitet. Å slutte å røyke gir generelt bedre prognose og fører i tillegg til bedre Quality of Life og bedre Performance Status.



Figur 12.

For kreftpasienter som skal til operativ behandling, blir også de skadelige effektene av røyking i friskt vev relevant. Pasienter som røyker i den perioperative perioden, har økt risiko for post-operativ død, sårtilhelingsproblemer og infeksjoner.

Odds ratio, Relative risk og Hazard ratio

Når man ser på de kliniske konsekvensene av røyking hos kreftpasienter, blir pasienter som røyker sammenlignet med pasienter som ikke røyker. Forskjeller i dødelighet, kreftspesifikk dødelighet og forekomst av komplikasjoner (sekundærkreft, residiv, behandlingsrelaterte bivirkninger), blir i studier beskrevet med begrep som Odds ratio (OR), Relative risk (RR) eller Hazard ratio (HR). Om man rapporter studieresultatene med det ene eller det andre, er avhengig av den statistiske analysemetoden man bruker. Begrepene er dermed ikke helt synonyme, selv om de i praksis gir samme svar: hvor mye verre er det for røykere sammenlignet med ikke røykere.

De små forskjellene mellom Odds ratio, Relative risk og Hazard ratio kan enklest forklares med et eksempel i en tabell:

	Antall pasienter med komplikasjon	Antall pasienter uten komplikasjon
100 pasienter som røyker	20	80
100 pasienter som ikke røyker	10	90

Odds ratioen er et forhold mellom to odds. En odds er sannsynligheten for at en gitt hendelse skal inntreffe i forhold til sannsynligheten for at den ikke skal inntreffe. Hvis man, som i dette eksempelet, finner at 20 av 100 personer som røyker får en viss komplikasjon, er oddsen 20/80 = 0,25. I kontrollgruppen på 100 personer som ikke røyker, får 10 komplikasjonen: oddsen er da 10/90 = 0,11. Odds ratio, forholdet mellom disse to oddsene, er da 0,25/0,11 = 2,25.

Relative risk er forholdet mellom sannsynligheten for komplikasjonen hos personer som røyker, og den tilsvarende sannsynligheten hos dem som ikke røyker. I dette eksempelet er sannsynligheten for komplikasjonen hos personer som røyker 20 %, og hos dem som ikke røyker 10 %. Relative risk er da 0,20/0,10 = 2,0. Hvis prevalensen av komplikasjonen er forholdsvis lav, er Odds ratioen tallmessig tilnærmet det samme som den relative risikoen. Hazard ratio, er et begrep som finnes i såkalte Cox regresjons analyser og forteller om risiko til enhver tid i løpet av en observasjonsperiode. Dette i motsetning til Relative risk som er en kumulativ risiko over hele observasjonsperioden i en situasjon med et definert endepunkt. Men i praksis kan man si at Hazard ratio gjenspeiler mye det samme som Relativ risk. Ved hendelser med forholdsvis lav insidens er da i praksis OR ≈ RR = HR.

Dødelighet

Studier som har sett på dødelighet uansett dødsårsak hos røykende pasienter med lungekreft, ØNH-kreft og prostatakreft har man

funnet en 1,5 til 5,5 ganger økt dødsrisiko: Lungekreft studier (2) : HR 1,9 OR 1,55 ØNH kreft studier (4): HR 1,35 HR 2,34 RR 2,51 HR 2,26 Prostatakreft studier (4): RR 5,52 RR 4,27 RR 2,38 HR 2,86

Kreftspesifikk dødelighet

Videre har man sett en 1,6 til 2,9 ganger økt kreftrelatert dødsrisiko: Lungekreft studie (1): HR 1,61 ØNH kreft studier (2): HR 2,19 HR 2,73 Prostatakreft studie (1): RR 2,89

Sekundærkreft

Risikoen for sekundærkreft, det vil si en annen kreftsykdom enn den som pasienten opprinnelig ble behandlet for, hos røykende lungekreftpasienter, prostatakreftpasienter, brystkreftpasienter og Hodgkin lymfom pasienter, er vist å være økt til mellom 2 til 24 (!) ganger. Den høyeste risikoen hos prostatakreftpasienter (HR 3,65), gjelder sekundær blærekreft hos strålebehandlede pasienter. Den skyhøye risikoen hos røykende Hodgkin overlevende gjelder sekundær lungekreft og skyldes kombinasjonen av deres unge alder (lang forventet levetid) og torakal strålebehandling. Lungekreft studier (2): RR 32 RR 17 Prostatakreft studier (2): HR 2,08 HR 3,65 Brystkreft studier (2): OR 2,2 RR 8,96 Hodgkin studie (1): RR 24

Tumorresidiv

Risikoen for tilbakefall hos røykende ØNH kreftpasienter og prostatakreftpasienter er omtrent doblet: ØNH kreft studie (1): RR 1,37 Prostatakreft studier (3): RR 2,10 OR 1,68 HR 2,14

Behandlingsrelatert toksisitet

Forekomsten av behandlingsrelatert toksisitet hos røykende prostatakreftpasienter, brystkreftpasienter og gynekologiske kreftpasienter, er også mer enn doblet. Prostatakreft studie (1): RR 2,65 – 9,0 (forskjellige tarmproblemer) Brystkreft studie (1): OR 2,12 Gyn. kreft studie (1): HR 2,30

Studien av strålebehandlede prostatakreftpasienter av Alsadius et al. som ble publisert i Radiotherapy and Oncology i 2011 er i denne sammenhengen veldig illustrativ. I underkanten av 1000 menn ble fulgt opp og for 836 menn var det informasjon om røykevaner. Det var store forskjeller i forekomst av tarmproblemer:

	Aldri røykere	Røykere
Tarmkramper	2%	18%
Urgency	20%	53%
Diare	9%	24%
Fecal inkontinens (alle grader)	5%	23%

Forekomsten av tarmproblemer hos pasienter som hadde sluttet med å røyke for behandlingsstart, var på samme nivå som hos aldri-røykere. Med andre ord, det hjelper å slutte.

Når det gjelder strålebetinget toksisitet, er det for øvrig antydning til at gevinsten av å la være å røyke kan være tilstede allerede etter noen timer. Bjarnason publiserte en randomisert toksisitetsstudie som inkluderte 216 (205 evaluerbare) ØNH kreft pasienter (2009). Pasientene ble randomisert mellom strålebehandling tidlig om morgenen og strålebehandling sent på ettermiddagen. Det var 53 pasienter som røykte i behandlingsperioden og i denne gruppen var det 43 % insidens av mukositt grad 3/4 hos pasientene som fikk behandling om morgenen mot hele 76 % hos pasientene som fikk behandling på ettermiddagen (p=0,025). Forklaringen var sannsynligvis den røykfrie natten.

Lavere effekt av strålebehandling

De første antydningene om at røyking under pågående strålebehandling ga lavere sannsynlighet for tumor respons, kom fra øre- nese- halskreft studier. Browman undersøkte dette i en gruppe på 115 pasienter med ØNH plateepitelcarcinomer som fikk kurativ rettet strålebehandling og publiserte studien i The New England Journal of Medicine i 1993(!). Pasientene som ikke røykte i behandlingsperioden hadde komplett respons i 74 % av tilfellene og en 2-års overlevelse på 66 %. De som røykte i behandlingsperioden derimot, hadde et signifikant dårligere utfall: komplett respons i 45 % av tilfellene og en 2-års overlevelse på 39 %. Siden tumortypen i seg selv kunne være annerledes hos nåværende og ex- røykere sammenlignet med personer som aldri hadde røykt, sammenlignet de også utfallet hos pasienter som hadde sluttet å røyke mer enn 1 år før diagnosen med utfallet hos pasienter som hadde sluttet mindre enn 12 uker før diagnosen. Det var signifikant forskjell i overlevelse mellom disse. Det betyr at ikke bare tumortypen kan forklare forskjellen (hadde utfallet bare blitt bestemt av tumortypen, hadde en kortere eller lengre røykeslutt tid ikke gjort noe forskjell). Forfatteren konkluderte med at røyking under pågående strålebehandling gir både lavere respons sannsynlighet og lavere overlevelse.

I 2008 publiserte Rades en studie i IJROBP med hovedfokus på effekten av røyking i strålebehandlingsperioden hos 181 røykende pasienter med ikke-småcellet lungecancer. Det var en signifikant bedre lokoregional kontroll hos pasienter som ikke røykte i behandlingsperioden. Etter 2 år, hadde 40 % av de røykfrie pasientene et lokoregionalt residiv, mens forekomsten var 65 % hos de som røykte (figur 16).

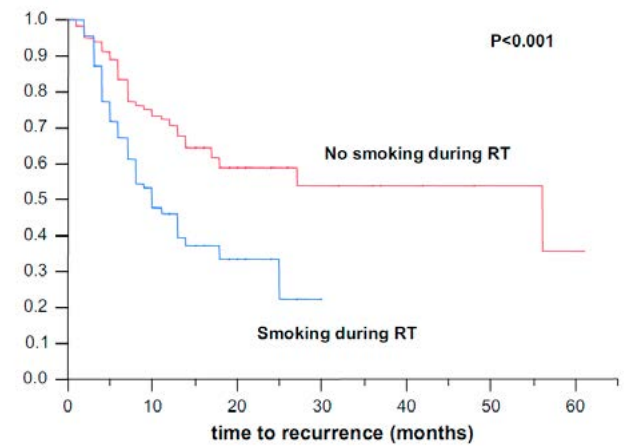
I en plenary session på årets IASLC World Conference on Lung Cancer (Denver, USA, 6-9 september) viste Graham Warren ikke ennå publiserte cellebiologiske forskningsresultater om interaksjonen mellom røyk og stråleskade i kreftceller. Kreftceller i cellekultur ble behandlet med en viss stråledose, og det ble gjort både i et miljø med ren luft og i et miljø med tobakksrøyk. Mens samtlige kreftceller døde som en følge av strålingen i ren luft, var det flere overlevende kreftceller i røyk-miljøet.

Lavere effekt av systemisk onkologisk behandling

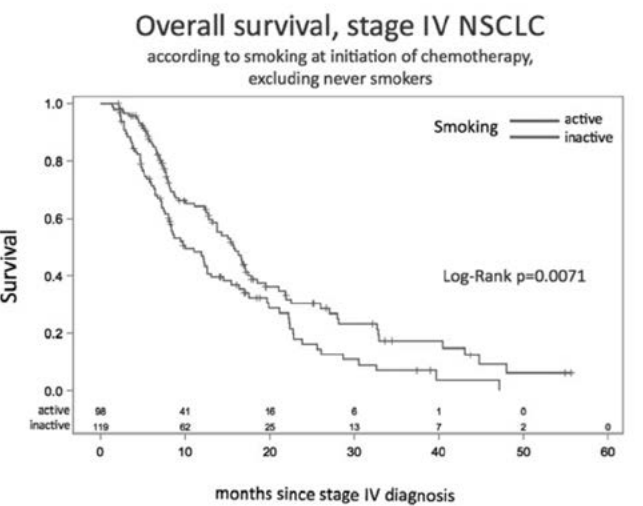
Hva så med systemisk behandling? Det har vært mest oppmerksomhet rundt røykingens uheldige effekter med tanke på kurativ behandling, og spesielt strålebehandling. Men flere studier viser også at det går dårlige med røykere enn aldri- og eks-røykere ved systemisk onkologisk behandling.

Mest kjent er kanskje de studier som viser at serum-nivået av erlotinib ser ut til å reduseres om man røyker. Videre har man sett at røykere har mindre effekt av erlotinib enn ikke-røykere, men det skyldes nok hovedsakelig forskjeller i tumors egenskaper blant røykere/eks-røykere enn aldri røykere. Ikke minst er forekomsten av sensitiverende EGFR-mutasjoner høyere blant ikke-røykere.

Under ovennevnte World Conference on Lung Cancer i Denver, ble det lagt fram en studie hvor man hadde undersøkt om det var forskjell i overlevelse mellom pasienter med avansert ikke-småcellet lungekreft som fikk palliative kjemoterapi avhengig av om de sluttet å røyke eller ei før de startet cytostatika-behandling (Lelievre et al, ikke publisert ennå). Overraskede nok var det en forskjell i median overlevelse på 16 vs 10 måneder i favør av de som sluttet å røyke (p=.007) (Figur 17). Dette gjaldt også storrøykere (> 30 pakkeår). Fortsatt røyking var også en negativ prognostisk faktor når man justerte for etablerte prognostiske faktorer ved avansert ikke-småcellet lungekreft. Den største svakheten ved studien er at den var retrospektiv. Men også en tidligere studie har vist at røykeslutt er assosiert med lenger overlevelse ved lungekreft (20 vs. 29 måneder) (Amato et al). Riktignok inkluderte man pasienter med alle stadier



Figur 16. Fra Rades et al., IJROBP 2008, Jul 15: 71(4).



Figur 17. Lelievre et al., unpublished

Mange forskjellige cellulære signalveier som er involvert i celledeling blir direkte eller indirekte påvirket av tobakksrøyk. Resultatet er at cancercellene endrer seg til en mer malign fenotype med raskere celledeling.

av ikke-småcellet lungekreft, men det ble ikke gjort separate analyser for pasienter med avansert NSCLC som fikk cytostatika.

Det er også vanskelig å se en god forklaring på hvorfor røykeslutt skulle ha en stor effekt. Studier har vist at clearance av irinotecan er lavere hos røykere, og røykere har opplevd mer neutropeni av paclitaxel, docetaxel, irinotecan og gemcitabine. (O'Malley). Men funnene i studien til Lelievre et al. er interessante, og det er gode grunner til at dette bør undersøkes nærmere.

Eks-røykere versus røykere og versus aldri røykere
Oppsummert er et derfor god grunn til å frykte at røykende (ex-) kreftpasienter har en betydelig økt risiko for død, residiv av kjent kreftsykdom, ny kreftsykdom, residiv og for komplikasjoner. Dette gjelder også for palliative pasienter. Men flere av de ovennevnte risikotallene er fra studier som sammenlignet røykere med aldri røykere. Spørsmålet blir da hvor mye røykende pasienter har å tjene på å slutte med å røyke før starten av den onkologiske behandlingen. Studier som har sett spesifikt på dette konkluderer med at risikoen for død eller komplikasjoner hos eks-røykere er fremdeles noe høyere enn hos aldri røykere, men at risikoen er signifikant lavere enn hos røykere. Røykeslutt gjør at HR/RR/OR reduseres med 30-50 %.

Quality of Life og Performance Status

Det er ikke sjeldent at leger mener at livskvaliteten til daglig røykere vil bli dårligere hvis man tar fra dem sigarettene. 'De har så mye glede av å røyke'. Og det finnes leger som sier at nydiagnostiserte kreftpasienter allerede har det tøft nok og at det er belastende for dem å prøve å slutte å røyke akkurat nå. Men også på denne fronten viser forskningen det motsatte. Sammenlignet med røykere har både aldri røykere og eks-røykere en signifikant høyere overall og symptomspesifikk Quality of Life. Og sammenlignet med røykere har aldri røykere og ex-røykere også en signifikant høyere Performance Status. Og det ser ut til at denne forbedringen av livskvalitet og Performance Status også gjelder for palliative pasienter.

Forskjellige studier har også vist økt smerteproblematikk og mer smerterelatert funksjonssvikt hos røykende kreftpasienter. I disse studiene hadde ex-røykere samme nivå av smerteproblematikk som aldri røykere.

Cellebiologiske effekter av røyk

I de siste årene har det blitt gjort flere cellebiologiske studier for å finne ut hvorfor det går så mye dårligere med røykende

kreftpasienter. Det gjenstår mye forskning og mange spørsmål er ikke bevart ennå, men oppsummert er følgende forklaringsmodeller lansert: **Celleproliferasjon**

Mange forskjellige cellulære signalveier som er involvert i celledeling blir direkte eller indirekte påvirket av tobakksrøyk. Resultatet er at cancercellene endrer seg til en mer malign fenotype med raskere celledeling. Et eksempel er aktivisering av Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) som fører til økt celledeling. Basert på funn i eksperimentelle modeller, er det grunn til å anta at moderne krefthemmende medikamenter som angriper denne signalveien (EGFR - tyrosin kinase hemmere) er mindre effektive hvis pasienten røyker.

Apoptose

Apoptose er et fenomen som gjør celler i stand til å forårsake sin egen død hvis det har oppstått ikke-reparerbare skader som potensielt kan føre til ukontrollert celledeling. En slik programmert celledød beskytter organismen. Et av kjennetegnene til kreftceller er nedsatt evne til apoptose. In vitro eksperimenter med kreftcelle-kulturer har vist at eksponering for røyk fører til enda færre apoptoser og dermed utvikling av en fenotype med større overlevelsessevne.

Invasjon og spredning

Både in-vitro og in-vivo cellebiologiske studier viser at kreftceller som utsettes for røyk over lang tid endrer karakter til å vokse mer invasivt og å metastasere raskere.

Immunmodulasjon

Flere immunsystem-relaterte signalveier blir berørt av tobakksrøyk. Det er effekter på både vevsnivå og cellenivå. På vevsnivå motvirker røyk opptak av vitamin E (tokoferol), en meget viktig antioksidant som bl.a. er tilstede i lungealveoli. På cellenivå er det beskrevet aktivisering av inflammasjons-regulatoren NF-KB i kreftceller.

Enzyminduksjon

Tobakksrøyk induserer enzymer som spiller en rolle i nedbryting av forskjellige kjemoterapeutika (cytochrome P450 enzymer og glucuronyltransferaser). Økt enzymaktivitet gir raskere clearance av medikamentene og dermed potensielt dårligere virkning.

Fokus i kliniske studier og i den onkologiske hverdagen

Kliniske studier

Kunnskapen om de ovennevnte effektene av røyking har inntil nylig fått lite oppmerksomhet i de kliniske kreftforskningsmiljøene. En analyse fra 2012 av alle kliniske studier gjennomført av National Cancer Institute Cooperative Group som var åpne for inklusjon, viste at mer enn 70 % ikke registrerte tobakksbruk i det hele tatt og at det fleste som registrerte røykehistorie kun registrerte dette ved studiestart.

Onkologer

I 2013 ble det gjort en omfattende spørreundersøkelse i American Society of Clinical Oncology (ASCO). Hele 18502 ASCO-medlemmer ble invitert til å dele sine meninger om effekten av røyking hos kreftpasienter og om hva de gjorde med pasienter som røykte. Kun 1197 svarte (6,5 %!). Av respondentene mente 87 % at røyking har en negativ effekt på behandling utfallet og 86 %

syntes at et røykeslutt-program burde tilbys som en fast del av det onkologiske behandlingstilbudet. Men bare 39 % tilbød sine røykende pasienter aktiv hjelp til å slutte å røyke. Hovedgrunnen så ut til å være manglende kunnskap om hvordan man hjelper pasienter med å slutte å røyke - 71 % svarte at de ikke hadde nok kunnskap om dette. Totalsituasjonen er neppe bedre - man kan anta at de som svarte på undersøkelsen var over gjennomsnittlig opptatt av emnet.

Spesialister med særfokus på lungekreft

Siden lungekreft er den sykdommen hvor den etiologiske sammenhengen med røyking ble påvist først, forventer men et større engasjement blant leger som jobber med denne pasientgruppen (lungeleger, thoraxkirurger og lunge-onkologer). En tilsvarende undersøkelse ble gjennomført blant medlemmer av International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC). Også denne ble publisert i 2013. Her var det et større engasjement. Svarprosenten var 40,5 %, 90 % syntes at et røykeslutt-program burde tilbys, 81 % anbefalte sine pasienter å slutte å røyke og 39 % skaffet pasientene hjelp til å stumpe røyken. Over halvparten (58 %) av legene var imidlertid pessimistiske når det gjaldt sine egne evner til å få pasientene til å slutte å røyke.

Urologer

For 5 år siden publiserte American Urological Association en artikkel om hvordan deres medlemmer kartla og håndterte røyking hos pasienter med blærekreft. Undersøkelsen som ble sendt til medlemmene hadde en svarprosent på 33 %. Hele 56 % diskuterte aldri røykeslutt og av disse trodde 41 % at røykeslutt ikke ville endre utfallet. Bare 20 % diskuterte alltid røykeslutt.

Vanskelig å slutte

Nikotin-avhengigheten gjør det vanskelig å slutte for de aller fleste pasientene. Kun en anbefaling fra onkologen om å slutte, får i beste fall 25 % til å slutte. Men siden de fleste pasientene er villig til å gjøre en egeninnsats for å forbedre resultatet av kreftbehandlingen, bør det være mulig å øke prosentandelen. For å oppnå dette, er det nødvendig med evidensbasert, individuelt tilpasset hjelp til å stumpe røyken. Store kreftsentra i USA som har implementert et røykesluttprogram i det onkologiske behandlingstilbudet (MD Anderson, Memorial Sloan Kettering) rapporterer suksessrater på 60-70 %. Men pasientene deres representerer nok en selektert populasjon med en høyere andel ressurssterke personer, og suksessratene er ikke nødvendigvis overførbare til en mer uselektert populasjon. Men tallene viser at flere pasienter klarer å slutte hvis de får hjelp, og en 50 % suksessrate kan nok være mulig å oppnå.

Situasjonen i Norge

Fremdeles er 22 % av den norske befolkningen røykere, det vil si cirka 1 million mennesker. 13 % av befolkningen røyker daglig (for 10 år siden var det 26 %) og 9 % av befolkningen røyker av og til. Mellom 15 og 40 % av nydiagnostiserte kreftpasienter røyker, avhengig av diagnosegruppen. Det er 15 onkologiske avdelinger i Norge og per i dag har ingen av disse et røykesluttprogram som en fast, integrert del av behandlingstilbudet. Den onkologiske avdelingen ved Stavanger Universitetssykehus har kommet lengst med et tilbud til sine røykende pasienter. Der har 2 stråleterapeuter gjennomført et kurs å hjelpe pasienter med å slutte å røyke. Disse kobles inn hvis en pasient

angir at han/hun vil ha hjelp. Men tilbudet gis ikke til alle pasienter. Ideelt sett burde røykere automatisk tilbys et røykesluttprogram parallelt med den onkologiske behandlingen. Problemet er nok mangel på personalressurser. Det er tidskrevende og på en stor avdeling vil det sannsynligvis kreve flere årsverk for å gi et tilbud til samtlige røykende kreftpasienter. Men klarer man å få f. eks. 50% av pasientene til å slutte å røyke vil dette fort kunne være den mest kostnadseffektive delen av hele den onkologiske behandlingen. Senter for kreftbehandling ved Sørlandet sykehus Kristiansand ønsker å få integrert et røykesluttprogram på avdelingen og er i gang med en prosjektsøknad til Kreftforeningen.

Konklusjon

Kreftpasienter som forsetter å røyke har høyere dødelighet, høyere kreftspesifikk dødelighet, høyere forekomst av sekundærkreft, ser ut til å oppleve flere tumorresidiv, har dårligere effekt av systemisk onkologisk behandling, dårligere effekt av strålebehandling og mer behandlingsrelatert toksisitet. Å slutte med å røyke før behandlingsstart ser ut til å redusere risikoen for død eller komplikasjoner med opptil 30-50 %, og har vist seg å gi bedre livskvalitet og performance status. Siden røykeslutt er vanskelig er et individuelt, evidensbasert røykesluttprogram nødvendig for å få flere pasienter til å slutte å røyke enn i dag. Ideelt sett burde et slikt program være en integrert del av behandlingstilbudet ved alle kreftavdelinger slik at tilbudet blir naturlig tilgjengelig for alle pasienter - med mindre pasienten ikke ønsker å delta.

Litteratur

Alsadius et al. Tobacco smoking and long-lasting symptoms from the bowel and the anal-sphincter region after radiotherapy for prostate cancer. *Radiother Oncol.* 2011 Dec;101(3):495-501.
Bjarnason et al. Comparison of toxicity associated with early morning versus late afternoon radiotherapy in patients with head-and-neck cancer: a prospective randomized trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (HN3). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009 Jan 1;73(1):166-72.
Dobson Amato et al. Tobacco Cessation May Improve Lung Cancer Patient Survival. *J Thorac Oncol.* 2015 Jul;10(7):1014-9.
Florou et al. Clinical significance of smoking cessation in subjects with cancer: a 30-year review. *Respir Care.* 2014 Dec;59(12):1924-36.
Gritz et al. Tobacco use in the oncology setting: advancing clinical practice and research. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014 Jan;23(1):3-9.
O'Malley et al. Effects of cigarette smoking on metabolism and effectiveness of systemic therapy for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2014 Jul;9(7):917-26.
Rades et al. Effect of smoking during radiotherapy, respiratory insufficiency, and hemoglobin levels on outcome in patients irradiated for non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 Jul 15;71(4):1134-42.
Sobus et al. The biologic effects of cigarette smoke on cancer cells. *Cancer.* 2014 Dec 1;120(23):3617-26.
Warren et al. The biological and clinical effects of smoking by patients with cancer and strategies to implement evidence-based tobacco cessation support. *Lancet Oncol.* 2014 Nov;15(12):e568-80.
Warren et al. Integration of tobacco cessation services into multidisciplinary lung cancer care: rationale, state of the art, and future directions. *Transl Lung Cancer Res.* 2015 Aug;4(4):339-52.

Røykeslutt ved kreftsykdom og kreftbehandling- en oversikt over tilgjengelige hjelpemidler

Tobakksrøyk er den viktigste enkeltårsak til kreftsykdom i verden. Røyking øker risiko for en rekke kreftformer og har negativ effekt på behandling og prognose ved allerede etablert kreftsykdom. Veiledning kombinert med godkjente legemidler øker sjansen for å lykkes med røykeslutt. Det finnes mange gratis verktøy som gir støtte og bygger motivasjon.



Astrid Nylenna, Fungerende avd. direktør, Avd. Forebygging i helsetjenesten, Helsedirektoratet. astrid.nylenna@helsedir.no
Anna Naume Solem, Rådgiver, Avd. Forebygging i helsetjenesten, Helsedirektoratet

Fra 2009 har lungekreft vært den kreftformen som har tatt flest liv i Norge, både for kvinner og menn. Mens antallet lungekrefttilfeller går ned for menn, fortsetter dette å øke for kvinner. Mer enn 80 prosent av alle lungekrefttilfeller kunne vært unngått dersom ingen røykte^{ii,iii}. Verdens helseorganisasjon (WHO) har beregnet at 30 prosent av alle krefttilfeller kan tilskrives røyking^{iv}.

Mellom 15 og 40 prosent av nydiagnostiserte kreftpasienter røyker, avhengig av diagnosegruppe^v. I tillegg til den økte risikoen for å utvikle primærcancer har nyere forskning vist at røyking har store negative konsekvenser for både kurativ og palliativ behandling. Fortsatt røyking har implikasjoner for effekten av behandling og prognosen ved etablert kreftsykdom. Pasienter som røyker har dårligere effekt av onkologisk behandling^{vi} og økt risiko for post-operativ død, sårtilhelingsproblemer og infeksjoner ved kirurgi^{vii,viii}. Røyking øker også risikoen for sekundær malignitet^{ix} og tumorresidiv^x.

Studier har vist at røykeslutt bedrer livskvaliteten hos kreftpasienter som klarer å slutte. Dette gjelder både for kurative og palliative pasienter^{xi}.

Med dagens kunnskap om effektene av røyking hos kreftpasienter, fordrer evidensbasert behandling at helsepersonell tar opp røyking med pasientene og henviser dem til røykeslutt-tilbud. Helsepersonell har stor betydning for om pasienter prøver å slutte eller ikke. Samtidig kan tid, opplevd ubehag med å ta opp temaet og manglende kunnskap være barrierer for arbeid med røykeslutt. Pedagogiske virkemidler, minimal intervensjon og medikamentell behandling fremmer røykeslutt og kan være til hjelp i helsepersonells arbeid med tobakksavvenning.

Metoder og hjelpemidler for røykeslutt

En del som slutter å røyke, klarer dette på egen hånd. For en god del er det imidlertid nødvendig med støtte. Effekten blir størst når den som skal slutte blir støttet både av

veiledning og legemidler til røykeslutt. Med strukturert veiledning og medikamentell støtte mangedobles sjansen for å bli røykfri på et gitt forsøk^{xii}. Veiledningen er like effektiv om den gis individuelt eller i gruppe^{xiii}. Men for mange nydiagnostiserte kreftpasienter, vil et gruppetilbud ikke være aktuelt siden de ikke har tid til å vente til oppstart av neste gruppe. Veiledningen må starte snarest etter at de har fått sin diagnose.

Minimal intervensjon

Minimal intervensjon er en kort motiverende samtale som består av tre enkle spørsmål: *Røyker du?* Hva tenker du om det? Jeg vil anbefale deg å slutte, og jeg kan hjelpe deg. Ved å spørre om pasienten røyker, markerer helsepersonell at røyking er et viktig helsetema.

Minimal intervensjon er en enkel, gjennomførbar og effektiv røykeintervensjon. Tiltaket kan gi stor uttelling dersom det blir tatt systematisk i bruk. Minimal intervensjon for å oppnå røykfrihet vurderes

som et svært kostnadseffektivt tiltak. Retningslinjer fra Norge og fra andre land er samstemte om at minimal intervensjon bør anbefales^{xiv,xv,xvi,xvii,xix,xx}.

Legemidler til røykeavvenning

I Norge er det registrert tre medikamentelle alternativer til hjelp ved røykeavvenning: nikotinlegemidler, bupropion og vareniklin som alle er vist å øke sannsynligheten for røykeslutt^{xxi}.

Nikotinlegemidler tilfører kroppen nikotin og demper derfor de fysiske abstinensene man kan få ved røykeslutt. Nikotinlegemidler er ikke reseptbelagt.

Bupropion (Zyban) er et antidepressivum som virker ved å blokkere dopaminreopptaket, dette gir også en reduksjon av abstinenssymptomer ved røykeavvenning. Legen kan skrive ut resept på bupropion.

Vareniklin (Champix) blokkerer nikotinreseptorene i hjernen. Det gir en gradvis mindre stimuli ved røyking før sluttedagen og reduserte abstinensplager i etterkant av sluttedagen. Vareniklin er reseptbelagt.

Effekt og bruk av legemidler til røykeavvenning

Den forskningsbaserte kunnskapen viser at av de reseptfrie og de reseptbelagte legemidlene har vareniklin best effekt^{xxii}. Sammenliknet med nikotinlegemidler er det flest potensielle alvorlige og mindre alvorlige bivirkninger knyttet til vareniklin og bupropion. En kombinasjonsbruk av nikotinlegemidlene, for eksempel langtidsvirkende plaster i kombinasjon med korttidsvirkende tyggegummi, vil også være til nytte for mange. Uansett type legemiddel avhenger effekten av riktig bruk, det vil si riktig dosering over lang nok tid. Sjansen for vellykket røykeslutt øker når legemidlene kombineres med støttesamtaler^{xxiii}.

Flere retningslinjer understreker at pasientenes ønsker og erfaringer skal vektlegges i valg av legemiddel til røykavvenning. Dersom de har mislyktes med ett medikament tidligere, kan de være motiverte til å prøve et annet ved senere slutforsøk. Ved samtidig oppfølging og støtte av legen vurderes risikoen for

bivirkninger ved medikamentell støtte som liten i forhold til farene ved fortsatt røyking.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten har foretatt en litteraturgjennomgang av forskning på kost/nytteanalyse av legemidler til røykeavvenning under norske forhold. Den konkluderer med at legemidler til røykavvenning er effektive^{xxiv,xxv}.

Samtalemetoden motiverende intervju

Motiverende intervju (MI) anbefales som samtalemetode ved veiledning i røykeslutt. MI er dokumentert effektiv for atferdsendring når samtalen varer minst 20 minutter^{xxvi}. Metoden er pasientsentrert og har som formål å styrke personens motivasjon for å endre atferd. Det benyttes kommunikasjonsteknikker som åpne spørsmål, refleksjoner og oppsummeringer. MI er en ikke-argumenterende metode og det er ønskelig å få frem mest mulig endringssnakk, unngå motstand og hjelpe pasienten selv å finne løsninger på sine problemer.

Røyketelefonen 800 400 85

Røyketelefonen har god kompetanse på snus- og røykeslutt og kan brukes av både helsepersonell, kursledere, studenter, privatpersoner og andre. Veilederne ved Røyketelefonen bruker samtalemetoden motiverende intervju (MI) i veiledningen, og kursene og oppdateres jevnlig. Røyketelefonen tilbyr også veiledning over chat på nettsiden slutta.no.

Gratis oppfølging i ett år

Røyketelefonen har et tilbud om gratis oppfølging med veiledning over tid for dem som vil slutte med tobakk. Da gjennomføres en kartleggende innmeldingssamtale, fulgt av inntil 12 oppfølgende veiledningssamtaler, og til sist en evalueringssamtale. Rekrutteringen til tjenesten skjer hovedsakelig blant innringerne, og etter en seleksjon på basis av motivasjon.

Henvisning av pasienter

Helsepersonell kan henvise pasienter til Røyketelefonen. Pasienten trenger ikke å ha bestemt seg for å slutte med tobakk for å bli henvist. Ambivalens er helt vanlig for de som røyker. Om pasienten samtykker i å få en telefon fra Røyketelefonen kan veiledere følge ham eller henne på veien mot et tobakksfritt liv. Henvisningskort

kan bestilles på Helsedirektoratets nettsider (www.helsedirektoratet.no) eller ved å ringe Røyketelefonen 800 400 85.

Slutta-appen

Slutta er en gratis app for smarttelefon for hjelp med snus- og røykeslutt. Den har vært en stor suksess og er per november 2015 lastet ned over 375.000 ganger. Appen har vunnet internasjonal pris og oppnår svært gode evalueringer fra brukerne. Appen gir daglige motivasjonsmeldinger, råd og tips til hvordan klare å slutte, oppdatert statistikk på hvor lenge du har holdt ut, beregninger på hvor mye du sparer, oversikt over giftstoffer i røyk og snus og fakta om konsekvenser av tobakksbruk. Appen kan lastes ned gratis gjennom App store, Google play eller Windows store.

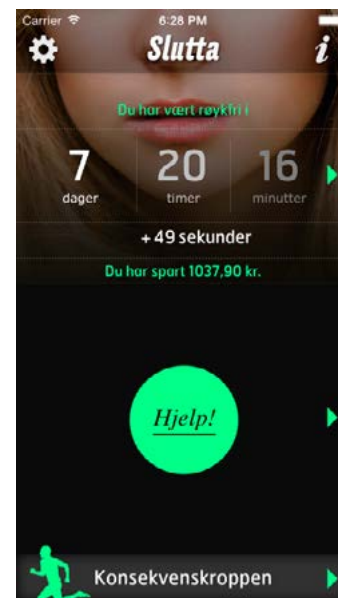
Facebooksiden Slutta

- din røykeslutt

Slutta – din røykeslutt på Facebook er en side hvor de som har sluttet å røyke deler erfaringer og tips med dem som ønsker å gjøre et slutforsøk. Målet er å gi brukerne motivasjon og støtte fra andre mens de er i slutteprosessen. Siden driftes av Helsedirektoratet.

Kurs og individuell veiledning i røykeslutt

Frisklivssentralen er en kommunal forebyggende helsetjeneste som tilbyr hjelp til endring av levevaner gjennom metoder med dokumentert effekt. Frisklivssentralen gir tilbud om





Helsepersonell har stor betydning for om pasienter prøver å slutte å røyke eller ikke.

individuell veiledning og kurs i snus- og røykeslutt. Ansatte ved frisklivssentralen er helsepersonell og benytter motiverende intervju (MI) som samtalemetode. Fastlegen og annet helsepersonell kan henvise pasienter til frisklivssentralen, eller pasienten kan ta kontakt selv. På helsedirektoratet.no ligger oversikt over frisklivssentralene i Norge. Noen sykehus arrangerer også kurs for sine pasienter, enten organisert av lungeavdelinger, hjerteavdelinger eller som en del av lærings- og mestringstilbudet (LMS).

Litteratur

ⁱGrimsrud T K, Skaug H K, Larsen I K. Lungekreft – endringer i insidens etter kjønn, alder og bostedsfylke 1984–2013. Tidsskr Nor Legeforen 2015; 135:1844–9

ⁱⁱDrayer L, Winther JF, Pukkala E et al. Avoidable cancers in the Nordic countries. Tobacco smoking, APMIS Suppl 1997;76:9-47

ⁱⁱⁱParkin DM. 2. Tobacco-attributable cancer burden in the UK in 2010. Br J Cancer 2011; 1+5 (suppl 2): S6-14

^{iv}JNCI (Journal of the national cancer institute) Tobacco and Cancer (2004): Recent Epidemiological Evidence Volume96, Issue2 Pp. 99-106.

^vPark ER et al. A snapshot of smokers after lung and colorectal cancer diagnosis. Cancer. 2012 Jun 15;118(12):3153-64. doi: 10.1002/cncr.26545. Epub 2012 Jan 23.

^{vi}National Cancer Institute. Smokin in Cancer Care-for health professionals. Poorer Treatment Respons in Cancer Patients. Tilgjengelig fra: <http://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/tobacco/smoking-cessation-hp-pdq>

^{vii}Thomsen T, Villebro N, Moller AM. Interventions for preoperative smoking cessation. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014;3:CD002294.

^{viii}Lindstrom D, Sadr AO, Wladis A, Tonnesen H, Linder S, Nasell H, et al. Effects of a perioperative smoking cessation intervention on postoperative complications: a randomized trial. Annals of Surgery 2008;248(5):739-45.

^{ix}Warren, Graham W et al.The biological and clinical effects of smoking by patients with cancer and strategies to implement evidence-based tobacco cessation support. The Lancet Oncol , Vol 15 , Issue 12, November 2012; e568 - e580

^xU.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Office of the Surgeon General. (2014). The health consequences of smoking—50 years of progress: A report of the surgeon general, 2014.

^{xi}Florou AN, Gkiozos IC, Tsagouli SK et al. Clinical significance of smoking cessation in subjects with cancer: a 30-year review. Respir Care. 2014;59(12):1924-36.

^{xii}Tobaksavvänjning i hälso- och sjukvården. Folkhälsoinstitutet.; 2004.

^{xiii}Tobacco Use: Prevention, Cessation, and Control. RTI International-University of North Carolina at Chapel Hill NCR-UE-bPCE; 2006. AHRQ Publication No. 06-E015.

^{xiv}Sosial- og helsedirektoratet. Røykeavvenning i primærhelsetjenesten. Retningslinjer for primærhelsetjenestens arbeid med røykeavvenning. Oslo: Sosial- og Helsedirektoratet; 2004, oppdatert 2015, men ennå ikke publisert.

^{xv}Zwar N, Richmond R, Borland R, Stillman S, et al. Smoking cessation guidelines for Australian general practice. Australian Family Physician 2005;34(6):461-6.

^{xvi}NICE. Smoking cessation services in primary care, pharmacies, local authorities and workplaces, particularly for manual working groups, pregnant women and hard to reach communities. NICE NIfHaCE; 2008, oppdatert 2013. Tilgjengelig fra: www.nice.org.uk/PH010

^{xvii}Health NZmo. New Zealand Smoking Cessation Guidelines. Health NZmo; 2007. Tilgjengelig fra: www.nice.org.uk/PH010

^{xviii}Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för sjukdomsförebyggande metoder, 2011 - <http://www.socialstyrelsen.se/nationellariktlinjer-forsjukdomsforebyggandemetoder>

^{xix}Laitinen LA, Koskela K. Chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease: Finnish National Guidelines for Prevention and Treatment 1998-2007. Respiratory Medicine 1999;93(5):297-332.

^{xx}Behandling af tobaksafhængighed – Anbefalinger til en styrket klinisk praksis. Sundhedsstyrelsen 2011; URL: <http://www.sst.dk>; <http://sundhedsstyrelsen.dk/publ/Publ2011/BOFO/Tobak/TobaksafhængAnbefalKlinPraks.pdf>

^{xxi}Cahill K, Stevens S, Perera R et al. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013;5:CD009329.

^{xxii}Cahill K, Stevens S, Perera R et al. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013;5:CD009329.

^{xxiii}Stead L F, Lancaster T. Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012;10:CD008286.

^{xxiv}Sæterdal IvM. Legemidler til røykeslutt. nr 8-2010 utg. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2010.

^{xxv}Hagen G, Wisløff T, Klemp M. Cost-effectiveness of varenicline, bupropion and nicotine replacement therapy for smoking cessation. nr 10-2010 utg. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2010.

^{xxvi}Lindson-Hawley N, Thompson T P, Begh R.Motivational interviewing for smoking cessation. CochraneDatabase of Systematic Reviews 2015, Issue 3. Art. No.: CD006936. DOI: 10.1002/14651858.CD006936.pub3.

Annonse

EN MILLION ÅRETAKE

I forrige nummer av Onkorytt kunne vi lese om Kjell Tore Solvang, foredragsholder og eventyrer, som startet å ro fra Hvaler ved svenskegrensen den 2. mai med mål om å nå Kirkenes den 30. august. I en alder på 58 år tilbakela han en strekning på 3300 knallharde kilometer med mer enn en million åretak. Den 30. juli gikk han i land i Kirkenes – en måned før tidsskjema – i den kaldeste og våteste sommeren i manns minne.

Av Mona Friberg



En eneste dag rodde han i T-skjorte og shorts, ellers var det ull og vindtette klær. Det var kun de siste nautiske milene inn Bøkfjorden mot Kirkenes hvor han hadde litt godvær. Vind og strøm gjorde at han hvert minutt måtte ha fokus og ta nye beslutninger for kryssing av de mange fjordene langs kysten. Men det har vært fantastiske naturopplevelser og en av de siste dagene på Finnmarkskysten la sjøen seg og fjorden kunne krysses i havblikk. Plutselig var han omringet av åtte hvaler. Så kom det fire havørner og la seg over ham før han passerte sju steinkobber på et skjær. For å gjøre opplevelsen komplett kom et reinsdyr travende og plasserte seg på toppen av et fjell.

Da han ankom Kirkenes var han ikke utslitt eller kraftløs i fysisk forstand, men lei og mentalt utladet. Man er innstilt på at noe skal vare og når det er slutt er det slutt. Da er det tid for å sette seg nye mål.

Kjell Tore har rodd før. Med sin bror på strekningen Nordkapp-Lindenes. Som landslagsroer og trener. Men å ro alene i 90 dager

hvor han i tillegg til fysisk kraft også måtte hente seg inn mentalt – det var annerledes. Når bølgene slo inn over båten og kastet ham opp på et skjær utenfor Risør med ødelagte spanter og han øste som en gal for å tømme båten?

Eller da han skulle passere den åpne kysten utenfor Fosna på vei til Rørvik. Da kunne angsten komme – skulle han kaste inn årene og gi opp eller krumme nakken for enda noen nautiske mil. Da var det godt å ringe gamle venner. Liv Grete Skjelbreid var en av de og hun sier: «at denne roferden viser vi har mye å gå på hvis man bare ønsker det sterkt nok. Å komme seg gjennom de tunge dagene og snu negative tanker til positive går så lenge du er i fysisk balanse».

For å være i fysisk form måtte han også ha mat – det er noen kalorier som forbrennes. Men dette skulle vise seg å bli et problem for ham og han gikk ned 9 kilo på ferden. Væske var viktig og han fylte på med nøtteblandinger og ikke minst sjokoladen Troika. Sistnevnte brukte han også som belønning når han hadde rodd en ekstra mil, men etter en million åretak sier han at det skal

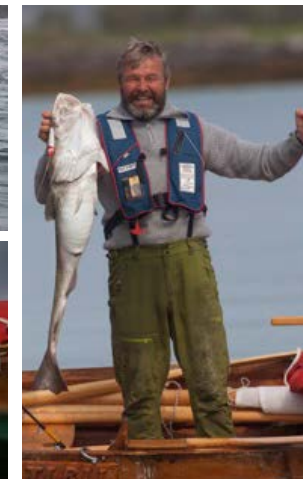
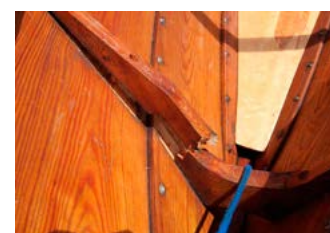
bli lenge til neste Troika, den forbinder han nå med alt annet enn motivasjon. Med en båt på 16 fot som også rommer sovepose, telt, klær, sikkerhetsutstyr etc. var det plassmangel. Han planla derfor at han skulle skaffe seg mat fra sjøen og i båten var det fast montert fiskestenger. Jo lenger nord han kom jo større ble fisken og mindre var matlysten – en fysiologisk effekt av den påkjenningen det er å ro 14 timer om dagen.

Hvilken hvile fikk han? Han rigget seg til i båten og hadde konstruert tofta slik at den kunne bli utbrettseng – en tofte som er cirka meteren lang og 30 cm bred. Eller han kom til land og satte opp telt. Han overnattet også i rorbuer og traff hyggelig folk oppover kysten som ville gi ham husrom. Han var redd for å sove i en god seng – da ble overgangen stor til «toftesenga» og han ville ikke tillate seg å kjenne på komforten. Men mentalt trengte

han til å treffe andre mennesker – vi er jo et flokkdyr. Det var godt å bli bedt på ny trålet reke av fiskeren i Arendal. Og mentalt godt å hilse på sin bror og hans familie i Flekkefjord. En liten stopp ble det også på Askøy hvor han tillot seg en natt hos sin kjære Gunn før han rodde videre mot Måløy og Stadt. Noen timers søvn og et godt måltid mat hos venner som drev fiskeoppdrett ved Rørvik. En stopp på Hamarøy og besøk på NRK Sommerbåten. Men reisen og åretakene måtte han gjøre alene.

Å ro en million åretak måtte gå utover noen kroppsdeler. Det første som meldte seg var selvfølgelig vannblemmen i hendene og det var smertefullt. Et godt råd fra en fisker på Sørlandet var å bruke honning og dette lindret. Bakenden fikk også hard medfart og lykkelig var mannen da han fikk tak i en bilringslange å sitte på. Stor var også forståelsen da han ble fortalt at dette var et godt hjelpemiddel på fødeavdelinger.

Hva er det som driver en mann til å utsette seg for dette i en alder av 58 år.» Det er ren galskap» sier kollegaer av ham som Olaf Tufte, Stein P Aasheim og Alexander Gamme – som selv har utfordret seg på ulike arenaer. «Det å mestre» er en drivkraft hos oss på ulike nivåer. I tillegg til sin egen drivkraft brukte Kjell Tore www.roferd.no til å samle inn midler for et mestringskurs for personer som hadde diagnosen hjernesvulst. Mer om dette kan du lese i en egen artikkel om hvordan Kjell Tore brukte sin erfaring i samhandling med pasienter og pårørende. Som foredragsholder og eventyrer har han god erfaring om det å sette seg mål og delmål og hente ut sitt potensiale – og få andre til å ta ut sitt potensiale. Som tidligere landslagssjef for padlere er han den mestvinnende treneren innen sommeridrett og har forståelse for at alt er mulig hvis man bare vil og gjør nok. Det handler om prioriteringer og disiplin.



Mestringskurs i Hålandsdalen

Da Kjell Tore Solvang, foredragsholder og eventyrer, planla å ro Norge på langs var det forskjellige årsaker. Det første var at han hadde vært utsatt for en bilulykke med skader i nakke og armer og at han trente for å komme tilbake til sitt normale liv. Det andre var at han ville ro for en sak utenfor seg selv. Etter å ha møtt en pårørende falt valget på Hjernesvulstforeningen med et mål å samle inn penger til en mestringshelg 26-27. september hos Liv Grete Skjelbreid på SkjelbreidPoirée sentret i Hålandsdalen utenfor Bergen.

Av Mona Friberg

Lørdag startet med en orientering fra Liv Grete om hennes opp- og nedturer i idrettskarrieren og hvordan hun hadde motivert seg for å gå videre. Deretter møtte vi opp for instruksjon til mestringsløypa.

Det viktigste budskapet var at vi skulle sikre oss gjennom feste av karabinkroker i wirene. I starten var dette et tenkarbeid på hvordan, men etter hvert ble det den naturligste ting av verden. Vi klikket oss på og vi klikket oss av. Gjennom løypa var instruktørene tett på oss og ikke minst var det god hjelp å få av sidemannen. Både praktisk og støttende.

Løypa endte i en «zip line» på 430 meter og hele gruppen gjennomførte ut fra de utfordringene de ville ta. På ettermiddagen hadde vi litt egentid før middag med hjortegryte av hjort skutt av Kjell Tore før vi fikk høre om hans utfordringer på roferden og hvor viktig det er å sette seg delmål. Neste dag startet med Yoga og deretter bar det i vei til skytebanen.

Overlege Anette Storstein på Haukeland Universitetssykehus med ansvar og engasjement for oppfølging av denne gruppen



skriver: «Jeg hadde besøk av en av pasientene på mandag, hun som hadde med seg mann og en sønn – og de syntes de hadde hatt det så fantastisk! Utrolig gøy å se henne så opplagt og det er ikke tvil om at dette var verdifullt påfyll for en familie som har hatt det tøft i mange år. Og sønnen, han skulle bli skiskytter nå, så Liv Grete hadde gjort inntrykk».

Hva har dette lært meg?

Kommentarer fra deltakere:

– Tror ennå ikke at jeg har ”landet” helt ennå etter den fantastiske helgen i Hålandsdalen :).

– For meg var dette en utrolig motivasjon til å kjempe videre med en livstruende sykdom, ingenting er umulig. Veldig fint og godt å treffe andre som var i samme situasjon og kunne utveksle erfaring. Styrkende og flott at vi kunne ha med pårørende, uten dem tror jeg ikke så mange kunne kommet. Jeg har vært på noen teambuilding kurs gjennom jobb og har aldri tidligere opplevd en så positivitet i gruppa, ikke et negativt ord hele helgen, imponerende!! Alle støttet alle og gledet seg over hverandres mestrings!



– Sitter igjen med mange tanker etter denne helgen. Skal forsøke å formidle noe av det her. For en fantastisk flott gjeng. Det var smil hos alle fra vi kom til vi reiste. Aktivitetene ute var preget av mestrings og pågangsmot. Alle ble utfordret og tok dette på strak arm. Med gode hjelpere ser det ut som det meste er mulig. Budskapet fra denne helgen er at kommunikasjon og samhandling er utrolig viktig. Ved å sette delmål underveis kommer en til slutt i mål.

– Helgen var virkelig en opplevelse jeg kommer til å ta med meg, og hente frem med gode minner. Det var en fantastisk gjeng å tilbringe helgen med. Positivitet og åpenhet lå tykt utenpå de fleste og det var lett å ta kontakt. Etter endt behandling og rehabilitering har jeg ikke følt behov for å melde meg inn i kreftforeningen, eller å oppsøke miljø med andre som er rammet av hjernesvulst. Men da invitasjonen til å delta på denne mestringshelgen kom, kjente jeg at jo - jeg gledet meg til å treffe andre jeg kunne snakke med som jeg visste ville være åpen for å snakke om sykdommen, behandlingen og det å få en alvorlig diagnose, fordi de selv hadde opplevd noe lignende.

– Jeg gledet meg også til aktivitetene, selv om jeg ikke helt visste hva jeg gikk til (kanskje nettopp derfor) og til god mat og sosialt samvær. Det var fint at mannen min også fikk tilbud om å være med. Vi stod sammen gjennom sykdomsperioden og har begge våre egne opplevelser av den tiden. Og forventningene ble så til de grader innfridd. Vertsskapet møtte oss med smil og varme, og jeg følte meg umiddelbart velkommen i den avslappede atmosfæren på ”hytta”. Liv Grete åpnet med inspirerende historier fra skikarrieren og viste med historiene hvor viktig det er med god støtte rundt seg i en krevende tid, og hvor viktig det er å jobbe sammen og løfte hverandre frem. Jeg kjente meg godt igjen da hun fortalte om Rafael sin ulykke og rehabilitering. Jeg opplevde selv den boblende lykkefølelsen da jeg klarte å bla om i avisen, og mange andre små og viktige seire i tiden etter operasjonen og lammelsen som den medførte. En stor takk til de som gjorde denne helgen mulig.

– Veldig nyttig erfaring å ta med seg videre i livet. Flott å møtes i en sånn setting, hvor det er fokus på aktivitet fremfor sykdom

– Å gjera vanlege ting saman betyr sjølv sagt mykje. Det eg hadde mest utbytte av var å møta folk på min alder som hadde vore

gjennom det samme som meg, og som eg kunne relatere meg til. Det var og viktig at alle var på omtrent same ”nivå” når det kom til sjukdomen - ingen virka meir alvorleg sjuke enn andre. I tillegg var det fint at det ikkje var lagt opp til at me skulle prata om sjukdom. Temaet kom heller naturleg inn i samtalen etter kvart som ein blei betre kjent. Eg opplevde det dermed som om me ikkje møttest fordi me var sjuke, men at eg heller kjente nokon som også hadde vore gjennom det same som meg og sambuaren min. Samtidig var det ikkje noko press om å snakke om sjukdommen - det falt seg etter kvart naturleg, og det var viktig for meg. Og så var det fint at det faktisk ikkje blei så mykje sjukdomsprat. Eg syns ikkje alltid det har så mykje for seg. Helga var veldig kjekk, og eg håpar å få vera med på noko liknande igjen

– Jeg vil begynne å takke for et strålende opphold og fantastisk vertskap! Jeg vil gjerne rette blikket litt over på barn som pårørende. Det er ikke alltid de blir tatt godt vare på. Mine barn ble ”glemt” av fagpersonell under min sykdom! Det at jeg fikk ta med meg min datter på denne turen har gitt oss begge en fantastisk følelse og positive minner vi kan se tilbake på. Hun hadde det kjempe gøy og synes det var utrolig koselig! Inspirerende historier fra både Kjell Tore og Liv Grete som vi kan ta med oss videre. Veldig kjekt at barn som pårørende kunne være med denne helgen og møte likesinnede. For å oppnå sine mål er det viktig med delmål for å oppleve mestringsfølelsen, noe vi fikk mye av denne helgen.

Hilsen en glad gjeng som har lært at vi klarer det meste.



Annonce

Annonce

International Year of Light 2015 and PDT (Photodynamic therapy)



Av Jan Folkvard Evensen
Avdeling for kreftbehandling
Klinikk for kreft, kirurgi og transplantasjon
Oslo universitetssykehus, Radiumhospitalet

Introduksjon

År om annet tilegner UNESCO året en eller annen vitenskap/aktivitet. År 2005 ble tilegnet fysikk (World year of physics 2005). Man markerte da at det var 100 år siden Einsteins "annus mirabilis". I 1905 publiserte han tre arbeider som alle var gjennombrudd på hvert sitt område. Med teorien for Brownske bevegelser beviste han molekylens eksistens. Med den spesielle relativitetsteori løste han en inkonsistens vedrørende Newtons gravitasjonsteori og Maxwell likninger for elektromagnetiske bølger. Teorien er basert på 2 postulater, nemlig 1.) at fysikkens lover er de samme for alle inertiale observatører (observatører som beveger seg rettlinjet med konstant hastighet, dvs. ikke påvirket av krefter, derav betegnelsen spesiell) og 2.) lyshastigheten i vakuum er den samme for alle observatører. Av dette kunne han bl.a. slutte at energi og masse er ekvivalente størrelser, jfr. $E = mc^2$. Med teorien for lysets kvantenatur forklarte han den fotoelektriske effekt (jfr. fotoner).



Det var for denne teorien han ble tildelt Nobelprisen i fysikk for 1921.

I 1915 publiserte Einstein den generelle relativitetsteori (100 års jubileum i år!), generell fordi den også omfatter observatører som er påvirket av krefter, dvs. observatører under akselerasjon, rettlinjet eller krum. Han introduserte med denne ekvivalens-prinsippet ("the happiest thought of my life"): det er ikke mulig å skille mellom inertiale krefter og gravitasjonskrefter, treg og tung masse er lik. Den generelle relativitetsteori er en gravitasjonsteori, hvor tyngdekraften fremkommer som geometri ("gravity becomes geometry"). Dette var en tankekonstruksjon uten sidestykke. Newtons gravitasjonsteori er dog fortsatt gangbar og kan sees på som en approksimasjon av Einsteins teori for ikke-relativistiske hastigheter. Man kan reise tur retur månen med Newtons gravitasjonsteori.

Året 2009 ble dedikert astronomi (International year of astronomy 2009), 2013 matematikk (Mathematics of Planet Earth 2013) og 2014 krystallografi (International year of crystallography 2014). Den 20. desember 2013 proklamerte FN's generalforsamling år 2015 som International Year of Light and Light-based Technologies (IYL 2015), Fig. 1. Med det har FN anerkjent at verden trenger å bli

mer oppmerksom på hvordan lys-baserte teknikker fremmer bærekraftig utvikling og representerer løsninger på globale utfordringer innen energi, utdanning, jordbruk og helse. Lys er vitalt i dagliglivet, og samtidig en nødvendig tverrfaglig disiplin innen naturvitenskap i det 21. århundre. Lys har revolusjonert medisinen, har åpnet internasjonal kommunikasjon over Internet, og er sentral i å samle kloden til et samfunn, på kulturelt, økonomisk og politisk vis (1). Jeg synes dette er en passende anledning til å se på den medisinske anvendelse av lys generelt, PDT spesielt. Viktigheten av lys kom for øvrig til uttrykk gjennom tildeling av Nobelprisen i fysikk 2014 til Akasaki, Amano og Nakamura: "for the invention of efficient blue light-emitting diodes which has enabled bright and energy-saving white light sources". Lysdioder (LED) er halvledere som avgir lys når elektrisk strøm passerer gjennom dem. LED-lys er strømbesparende, varer lenger og er dermed mer miljøvennlig. LED er fremtidens lyskilde.

Apropos viktige lyskilder: Etter at Einstein hadde ferdigstilt relativitetsteorien rettet han oppmerksomheten mot vekselvirkningen mellom stråling og materie og hvordan disse kunne komme i termisk likevekt. Han forbedret da den statistiske teori for varme ved å ta hensyn til at energien er kvantisert. Einstein foreslo først at et eksitert atom

kunne returnere til lavere energinivåer ved å avgi fotoner, en prosess han kalte *spontan emisjon*. Teorien predikerte videre at lys som passerer et eksitert system kunne stimulere til emisjon av mer lys, en prosess han kalte *stimulert emisjon*. Sannsynligheten for nevnte prosesser er gitt ved de såkalt Einstein koeffisienter. Einsteins "1917-paper", The Quantum Theory of Radiation, la grunnlaget for en svært viktig lyskilde, nemlig LASER (Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation). Det var Charles Hard Townes (1915-2015) som videreutviklet teorien og omsatte den i praksis ved i 1954 å bygge en MASER (Microwave Amplification by Stimulated Emission of Radiation). Theodor Harold Maiman (1927-2007) forbedret maserens design og yteevne og endte opp med å konstruere en LASER. Rubinlaseren så dagens lys 16. Mai 1960. I dag finnes det utallige varianter og bruksområder av laser. Lys fra en laser er monokromatisk, koherent og kollimert (lite divergens). Sist nevnte egenskaper muliggjør skarp fokusering, noe som kommer til anvendelse i industrien så vel som i medisin. I medisinen finner vi den i kirurgien, oftalmologien og dermatologien.

Hva er lys? Rent kvalitativt er lys elektromagnetisk stråling. I 1861-62 publiserte James Clerk Maxwell (1831-1879) 4 likninger som beskriver hvordan elektriske og magnetiske felt forholder seg til hverandre. Han viste at et varierende elektrisk felt inducerer et perpendikulært varierende magnetisk felt, og vice versa, og at de to danner et elektromagnetisk felt som brer seg som transverse bølger. Han beregnet hastigheten til slike bølger i vakuum og fant at denne stemte med godt overens med Armand Hippolyte Louis Fizeaus (1819-1896) målinger av lyshastigheten. Maxwell

konkluderte med at lys brer seg som elektromagnetisk stråling.

Avhengig av hvilke fenomener man skal forklare kan lys sees på som bølgebevegelse eller partikler (fotoner). Det kalles komplementaritetsprinsippet og ble introdusert av Niels D Bohr (1885-1962) i 1928. Rent kvantitativt kan man definere synlig lys (det som øyet er i stand til å oppfatte) som elektromagnetiske bølger i bølgelengdeområde 380-750 nm. I det følgende vil jeg også omtale ultrafiolett lys, lys i bølgelengde-område 200-380 nm (UV A, B og C), lys som øyet ikke er i stand til å oppfatte.

Bruk av lys i medisinsk sammenheng har lange tradisjoner. Så tidlig som for 3000 år siden ga man "pasienter" med vitiligo ekstrakt fra planter. Påfølgende eksponering for sollys resulterte i rask pigmentering av de lyse hudområder. Vi vet nå at plante-ekstraktene inneholdt psoralener.

I 1903 fikk Niels Ryberg Finsen (1860-1904) Nobelprisen i fysiologi eller medisin for sitt arbeid med lysbehandling av lupus vulgaris (hud tuberkulose). Han brukte UV-lys fra solen og fra buelamper. Finseninstituttet var Danmarks "Radiumhospitalet" inntil 1981. Det ble da lagt inn under Rigshospitalet i København.

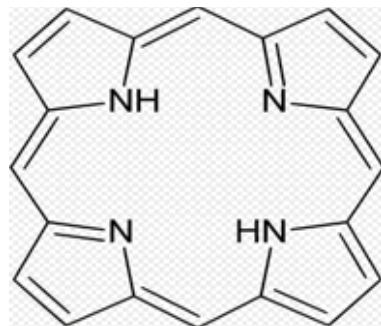
I 1956 observerte en observant sykepleier (J Ward) at nyfødte barn med gulsott ble mindre gule når de ble eksponert for sollys. Med dette som bakgrunn utførte RJ Cremer et eksperiment hvor han eksponerte 13 barn med gulsott vekselvis for 15-20 minutters sollys og skygge. Etter en periode på 2-4 timer ble deres bilirubinkonsentrasjon i blod redusert fra 10-25 mg/dl til 2-12



Figur 2. Professor Johan E Moan.

mg/dl. Denne observasjon er grunnlaget for lysbehandling av hyperbilirubinemi hos nyfødte. Ved å anvende lys i bølgelengdeområdet 460-490 nm (blått lys) dannes isomere av bilirubin som er mer vannløselig og derved lettere å utskille i urin.

I 1970 introduserte JA Parrish PUVA behandling av psoriasis. Ved PUVA behandling inntas psoralen (8-methoxypsoralen) med påfølgende eksponering for UV-A (320-400 nm). Psoralen interkalierer i DNA og ved eksponering for UV-A stråling dannes kovalente bindinger mellom nærliggende pyrimidinbaser i DNA, med påfølgende apoptose. Behandlingen er meget effektiv, men psoralen er et mutagen og en bivirkning av behandlingen er uheldigvis hudkreft, fortrinnsvis plateepitelkarsinom, men også malignt melanom. PUVA behandling for psoriasis er nå langt på vei erstattet med TL01 behandling hvor man bruker smalspektret UVB lys (311-313 nm). PUVA behandling er også forsøkt mot mycosis fungoides (H Honigsmann 1984).



Figur 3. Porphyrin-molekylet.

PDT

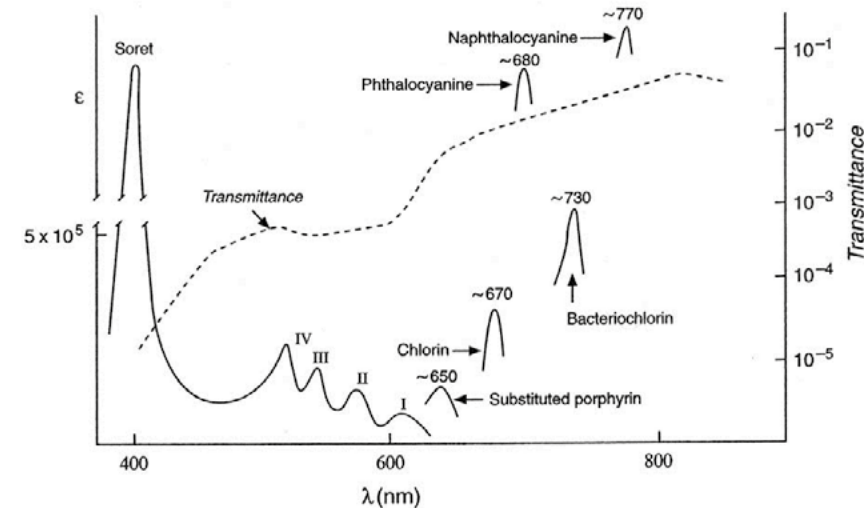
Forløperen til fotodynamisk behandling (PDT) går tilbake til 1900. Da oppdaget Raab at acridin var toksisk for paramecia (éncellet protozo), men bare ved eksponering for sollys. I 1903 forsøker Tappenier og Jesionek å behandle hudtumores med eosin og sollys. I 1913 demonstrerer Meyer-Betz fotosensibiliserende effekt av porfyriner ved å injisere hematoporphyrin iv. på seg selv. Den første rapport om fluorescens i svulster etter iv. injeksjon av porfyrin kom i 1942 (Auler & Banzer) og den første rapport om behandling av kreft med HpD (hematoporphyrin derivative) i 1966 (Lipson). Dougherty og medarbeidere ved Roswell Park Memorial Institute var de som for alvor startet systematisk utprøving av PDT ved cutane og subcutane svulster i 1974. For referanser, se (2).

I Norge var det professor Johan Moan (Fig. 2) ved Norsk Hydros Institutt for Kreftforskning som først fattet interesse for PDT. Det var så tidlig som i 1972-73. Moan ble raskt en av verdens ledende på dette området og knyttet til seg mange stipendiater, mest realister, men også noen leger, bl.a. undertegnede.

Anvendelse av porfyriner i diagnostikk og behandling av kreft er tuftet på 3 egenskaper: 1) porfyriner retineres i høyere grad i neoplastisk vev enn de fleste normale vev, 2) porfyriner fluoriserer og 3) porfyriner er fototoksiske, dvs. cytotoxiske når de aktiveres med lys.

Porfyriner: kjemiske og fysiske egenskaper

Porfyrin består av fire pyrrol ringer bundet sammen til et plant molekyl ved hjelp av metylenbroer (Fig. 3). Porphyriner har lett



Figur 4. Relativ lystransmisjon i vev overlappende absorpsjonsspekter for porfyrin og andre fotosensitizere som funksjon av bølgelengde.

for å danne komplekser med metall-ioner. Kompleksering med jern, magnesium og kobolt gir h.h.v. heme, klorofyll og kobalamin (B12-vitamin). Porphyrinenes fotosensibiliserende effekt svekkes ved kompleksering med metaller. Mest effektive i så måte er frie porfyriner.

Porfyriner absorberer lys i UV- så vel som det synlige område. UV-båndet (Soret-bånd: 360-400 nm) er intens og oppkalt etter oppdageren Jacques-Louis Soret (1827-1890). Det er noen mindre intense bånd i området 500-700 nm (Q-bånd). Selv om de er svakere så er de viktige ved at de ligger i et område hvor lys har en fordelaktig vevtransmisjon (Fig. 4).

I 1924 introduserte Wolfgang Pauli (1900-1958) en ny kvantemekanisk frihetsgrad for å forklare uoverensstemmelse mellom molekylære spektra og kvanteteori, der man forventet én spektrallinje fant man to. Året etter tolker SA Goudsmit (1902-1978) og G Uhlenbeck (1900-1988) den ekstra frihetsgrad ved å tillegge elektronet spinn, de så på elektronet som en elektrisk ladet kule som roterte. Pga. ladningen og det angulære moment oppfører elektronet seg som en liten stavmagnet. Som andre variable i mikrokosmos er elektronets spinn kvantisert, dvs. det kan bare innta

to retninger i et magnetfelt, parallelt eller antiparallelt. Forskjellen i energi er avhengig av magnetfeltets styrke. I 1928 løser PAM Dirac (1902-1984) elektronets relativistiske Schrödingerlikning. Løsningen bidro til å forklare elektronets spinn som et relativistisk fenomen, men Goudsmit og Uhlenbecks tolkning er til alle "praktiske" formål den greieste. Det gjelder også for MRI og kjernemagnetisk resonans.

Absorpsjon av UV- eller synlig lys skjer ved at et elektron løftes til en uokkupert orbital med høyere energi, enten med bibeholdt eller endret spinn. Hvis spinnet bibeholdes kalles det en eksitert singlet, i motsatt fall eksitert tripplett. Disse tilstandene er ustabile og vil tendere til å vende tilbake til grunntilstanden. Overskuddsenergien kan avgis med emisjon av lys, fluorescens fra eksitert singlet og fosforescens fra eksitert tripplett. Fluorescens er grunnlaget for diagnostisk bruk av porfyriner. Evt. kan overskuddsenergien avgis til andre frihetsgrader, for eksempel vibrasjon, det kalles "internal conversion" (IC) (Fig. 5).

Endelig kan et eksitert molekyl avgi energi ved en fotokjemisk reaksjon. I **Type I** reaksjon reagerer det fotosensibiliserende molekyl direkte med det biologiske target molekyl. PUVA behandling er eksempel

på dette. I en **Type II** reaksjon vil det fotosensibiliserende molekyl først delvis de-eksiteres ved IC, deretter gjennomgå "inter system crossing", hvilket innebærer at spinnet flipper og det dannes en tripplett tilstand. Etter ytterligere IC overfører trippletten energi til oksygenets grunntilstand $3O_2$ og det dannes singlet oksygen $1O_2$ (Fig. 6). Denne formen for oksygen er mye mer elektrofil enn grunntilstanden ($3O_2$) og reagerer med biomolekyler ved oksidasjon. Det er dette som skjer ved PDT og enkelte fototoksiske hudreaksjoner. På cellulært nivå resulterer dette vesentlig i membranskade.

Porfyrin transport og tumor lokalisering

Porfyriner gis vanligvis intravenøst. Man kjenner til flere porfyrinbindende proteiner i blod, først og fremst albumin og hemopexin. Så sent som i 1984 fant man imidlertid ut at lipoproteiner i høy grad binder hematoporphyrin og protoporphyrin. Selv om lipoprotein konsentrasjonen i blod bare utgjør 1-5 % av albumin konsentrasjonen fantes hele 50 % av porfyrinene i

lipoprotein-fraksjonen. Dette er interessant mtp. LDL-reseptorer. Hurtigprolifererende kreftceller har høyere aktivitet av LDL-reseptorer enn normale celler. Man ser da for seg at porfyriner bundet til LDL følger med disse inn i cellen. Således korrelerer fordelingsmønsteret av HpD med det relative antall LDL-reseptorer i forskjellig vev.

En annen mulig forklaring på selektiv retensjon av porfyriner i tumorvev er tumorvevets lave pH, dvs. overskudd av protoner. Porphyrinene er vanligvis negativt ladet og nøytralisering med protoner gjør at de lettere trenger gjennom cellemembranen.

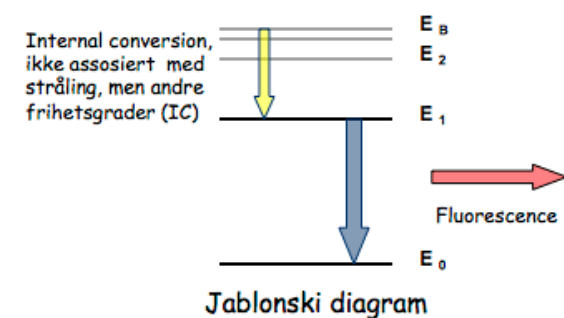
Vevsvolum er en sum av vaskulært-, interstitielt- og intracellulært volum. For normalt vev utgjør de to først nevnte hver ca. 20 %. I tumorvev utgjør det vaskulære volum bare 5 %, mens det interstitielle volum utgjør hele 50 %. Det interstitielle rom i tumores består i stor grad av kollagen og elastiske fibre. Det er kjent at porfyriner har en høy affinitet for nysyntetisert kollagen, dette sammen med en lekk karseng

og insuffisient lymfedrenasje kan bidra til porfyrinenes selektive retensjon i tumorvev. Som konklusjon, det finnes ingen enkel forklaring på hvorfor porfyriner retineres i tumorvev. Alt tyder på at det er flere mekanismer som opererer sammen, hvorav enkelte kanskje ikke er kjent.

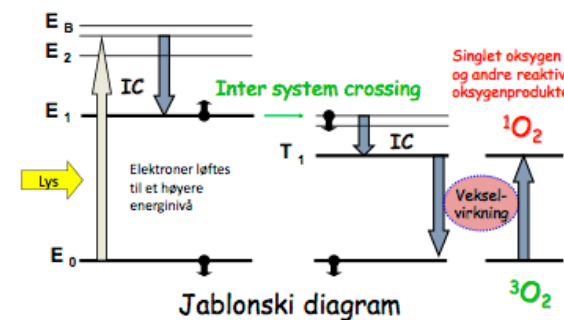
ALA-PDT

Heme er protoporphyrin IX med jern (Fe^{2+}) bundet sentralt i tetrapyrrolringen. Alle vev i organismen syntetiserer heme etter behov. Syntesen foregår dels intramitokondrielt, dels ekstramitokondrielt. Første trinn i syntesen er en reaksjon mellom succinyl(ravsyre)-Co A og glysin til δ -aminolevulinat (δ -ALA). Deretter følger en del mellomtrinn til sluttproduktet protoporphyrin IX. Ved hjelp av ferrochelatase inkorporeres jern med heme som resultat.

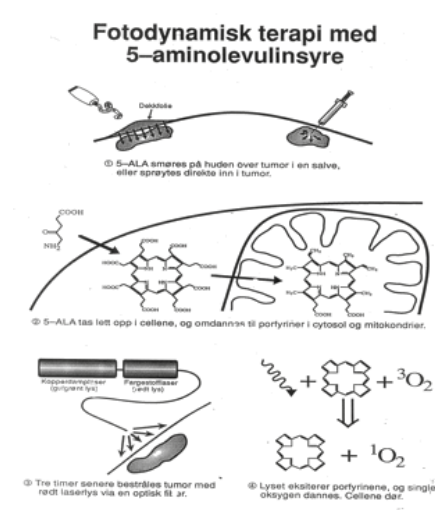
På begynnelsen av 80-tallet fikk Moan ideen om å teste cellulært opptak av fluorescein versus fluorescein di-acetat. Han fant at estere var svært viktig for å få molekyler inn i cellene. Han begynte så å arbeide med ALA-PDT og fant at forestring av ALA



Figur 5. Jablonski diagram for fluorescens.



Figur 6. Jablonski diagram for fotokjemisk reaksjon. Små sorte piler skal forestille elektronspinn.



Figur 7. Jablonski diagram for fotokjemisk reaksjon. Små sorte piler skal forestille elektronspinn.



Figur 8. PDT av aktinisk keratose (før og etter).



Figur 9. PDT av nodulært BCC (før og etter).

gjorde det lettere å få det inn i cellene. Inne i cellene starter syntesen av protoporfyrin IX. I kreftvev er genet for ferrochelatase nedregulert. Dette sammen med begrenset tilgang på jern gir en opphopning av protoporfyrin IX. Dette arbeid var grunnlaget for patentering av ALA-estere, fra C1 til C6. Patentet var grunnlaget for firmaet PhotoCure. Methylester-ALA (C1) fikk navnet Metvix® og hexylester-ALA (C6) Hexvix®. Førstnevnte brukes i behandling av aktinisk keratose (AK) og hudkreft, sistnevnte til diagnostikk av blæreccancer.

ALA-PDT utføres ved at lesjonene prepareres ved curretage, hvoretter Metvix® krem påføres under en okkluderende bandasje. Etter 3 timer fjernes kremen og lesjonen belyses med rødt lys. Innledningsvis benyttet man laser. Laseren er nå erstattet av LED lamper som gir lys med bølgelengdetopp 630 nm (F.eks. Aktelite® CL 128). Man bruker rødt lys fordi det transmitteres best i vev (Fig. 4 og Fig. 7).

Aktinisk keratose

PDT er meget effektivt ved aktinisk keratose (AK). AK er den mest vanlige keratinocyt deriverte prekankrose lesjon hos menneske og skyldes UV eksponering over tid. Det histologiske bilde ved AK er dysplasi med

atypiske kjerner som er store, irregulære og hyperkromatiske. Dysplasien graderes i 3 nivåer, fra KIN I (keratinocytisk intraepidermal neoplasi I) til KIN III. KIN III er ekvivalent med carcinoma in situ (CIS)

Mekanismen for genomisk instabilitet i keratinocytter er høyst sannsynlig UV induisert inaktivering av p53. p53 mutasjoner er påvist i en signifikant prosentandel (>90 %) av plateepitelkarsinomer i hud. Samme mutasjoner finnes i AK (3). AK progredierer til plateepitelkarsinom med en estimert rate på 0.025 til 16 % per lesjon per år. I gjennomsnitt har pasienter 6 til 8 lesjoner. En pasient med flere AK har en årlig risiko for å utvikle plateepitelkarsinom på 0.15 til 80 % (4). Figur 8 viser resultat av PDT ved AK før og etter.

BCC

Basalcellekarsinom (BCC) er den vanligste form for hudkreft og skyldes også UV eksponering over tid. For alle praktiske formål kan man dele dem i 3 grupper: overflatiske, infiltrerende (mikronodulære og morpheaforme) og nodulære. Av disse er det de overflatiske som egner seg best for PDT, særlig de tynne og multiple. Responsraten er høy (>90 %) og det kosmetiske resultat utmerket. De infiltrerende kan være

vanskeligere å behandle og de morpheaforme egner seg ikke til PDT. Ved grundig enukleasjon av nodulære BCC kan PDT være egnet. Figur 9 viser resultat av PDT ved BCC før og etter.

Bowens disease

PDT kan forsøkes ved Bowens disease (plateepitelkarsinom in situ) hvor kirurgi er mindre egnet.

Ved Radiumhospitalet har vi utført PDT siden begynnelsen av 90-tallet. I 2012 behandlet vi 805 pasienter hvorav 115 nyhenviste. Antall lesjoner behandlet var 3233 (AK + BCC).

Referanser

- 1: <http://www.mn.uio.no/fysikk/personer/vit/aas/lysaret-2015/om-lysets-ar-2015.html>
- 2: Evensen JF: The use of porphyrins and non-ionizing radiation for treatment of cancer. *Acta Oncologica* 1995; 34: 1103-1110
- 3: Ziegler A et al.: Sunburn and p53 in the onset of skin cancer. *Nature* 1994; 372: 773-776
- 4: Ratushny V et al.: From keratinocyte to cancer: the pathogenesis and modeling of cutaneous squamous cell carcinoma. *The Journal of Clinical Investigation* 2012; 122: 464-472

Lawrence H. Einhorn og cisplatin

Av Torggrim Tandstad

Professor Lawrence H. Einhorn besøkte Norge nå i juli. Han er kanskje den onkologen i verden som har reddet flest liv. I 1973 begynte han ved Indiana University Hospital, som den første spesialisten i medisinsk onkologi. Allerede året etter startet han studier med cisplatin, et stoff som til da hadde feilet, grunnet toksisitet, i flere fase I studier hos pasienter med langt kommet kreftsykdom. Imidlertid hadde man sett flere gode responser hos testikkelkreftpasienter. I løpet av noen år utviklet dr. Einhorn en kombinasjons av med cisplatin, vincristin og bleomycin. Etter hvert ble vincristin byttet ut med etoposid, og vi fikk dagens BEP-kur. Etter innføring av kombinasjonsbehandling bedret overlevelsen seg fra 10 til 90 % for pasienter med avansert testikkelkreft.

Dr. Einhorn har også behandlet kjente testikkelkreftpasienter som Lance Armstrong. Cisplatin ble tilgjengelig som behandling i Norge i 1978 (se egen artikkel av Olbjørn Klepp i denne nummer). I tillegg til innføring av kombinasjonsbehandling med cisplatin var Indiana University ved urologen John P. Donohue (1932-2008) tidlig ute med innføring av nervesparende glandeltoalett.

I forbindelse med besøket i Norge holdt Einhorn foredrag i Oslo, Trondheim og Tromsø. I sine foredrag presenterte han historien bak den moderne behandling av testikkelkreft samt gjennomgikk problemstillinger som seneffekter av behandling samt områder for fremtidige studier. Til tross for sommerferie var det godt oppmøte og Dr. Einhorn fikk møte både testikkelkreftpasienter og kollegaer.

I dag er det rundt 5 000 000 pasienter med 12 ulike kreftdiagnoser som får cisplatin som ledd i standard behandling.



Professor Lawrence H. Einhorn er kanskje den onkologen i verden som har reddet flest liv.



NOF ESTRO kurs stipend for 2016



NOF har avsatt 100.000 kr for å styrke stråleterapien i form av stipend for deltagelse i ESTRO kurs i 2016:

<http://www.estro.org/school/courses/FirstLevel/Live+courses>

NOF dekker inntil 15.000 kr av dokumenterte utgifter til kursavgift, reise og opphold*.

Søknaden skal inneholde navn, stilling, arbeidssted, opplysninger om kurset det søkes for og estimert kostnadsoversikt.

Stipendet utbetales innen 3 måneder etter reisen etter innsendt kursavgift faktura / reiseregning med kvitteringer.

*Reise og opphold dekkes etter retningslinjer fra legeforeningens fond III: " Utgifter til overnatting refunderes med inntil kr 950 per natt innenlands, og inntil kr 1100 for overnatting i utlandet. Rimeligste reisemåte skal benyttes. Drosje refunderes kun i særskilte tilfeller. Diettutgifter refunderes ikke. "

NOF inviterer sine medlemmer til å søke ESTRO kurs stipend innen 31. januar 2016.

Tildeling i løpet av februar. Søkere som ikke har fått NOF-stipend de siste 2 år blir prioritert.

Søknaden sendes til NOF ved styremedlem Arne Berg: arne.stenrud.berg@gmail.com .

Annonse

Annonse

Intervju med Halfdan Sørbye

”Det må legges bedre til rette for at klinikere kan drive forskning”

Intervjuet av Eva Hofslı

Halfdan Sørbye, onkolog ved Haukeland Universitetssykehus og professor II ved Universitetet i Bergen

Hva er din bakgrunn/ spesialistutdanning?

– Jeg studerte medisin i Bergen, og hadde planer om å ta preklinikken i Bergen for deretter å dra videre til Trondheim og så tilbake til Oslo- men så er det disse jentene fra Bergen da.....

– Rett etter turnus var jeg doktorgradsstipend i 4 år ved Kirurgisk forskningslaboratorium ved Haukeland sykehus og disputerte i 1994 med en grad innen eksperimentell ventrikkel cancer, der jeg bl.a. opererte >1000 rotter! Jeg ble ferdig spesialist i onkologi i 1999, og de siste årene har jeg jobbet som overlege ved Kreftavdelingen, Haukeland Universitetssykehus (HUS) parallelt med forskningsaktivitet innen nevroendokrint karsinom og kolorektal cancer, sistnevnte med økende fokus på de eldre.

Hvilken posisjon innehar du nå?

– Som nevnt jobber jeg som overlege

ved Kreftvdelingen, Haukeland Universitetssykehus og er leder for GI gruppen med ansvar for gastrointestinal cancer og nevroendokrine svulster. I tillegg er jeg professor II ved K2, medisinsk-odontologisk fakultet, Universitetet i Bergen.

Hvilke verv innehar du?

– Jeg er styremedlem i NGICG - Norsk Gastrointestinal Cancer Gruppe og styremedlem/sekretær i NNTG- Nordisk Neuroendocrine Tumor Gruppe. Videre er jeg team member i Academy of Geriatric Cancer Research, og advisory board medlem i ENETS - European Neuroendocrine Tumor Society.

Hva førte til at du bestemte deg for å studere medisin?

– Min far var forsker ved Universitetet i Oslo og studerte koagulasjonsfaktorer i høns. Jeg var ofte med som barn på laboratoriet og ble fascinert av hvordan biologien og fysiologien fungerer. Tenkte at medisin var en perfekt kombinasjon av fysiologi, biologi, forskning og kontakt med mennesker.

Hva førte til at du bestemte deg for å bli onkolog?

– Jeg tenkte primært å bli gastrokirurg eller gastroenterolog, men onkologi virket etter hvert mer spennende med større variasjon og med alvorlige sykdom hos alle pasientene. Onkologi har et utrolig spenn; man må kunne basalbiologi, radiologi, patologi, kjemoterapi, stråleterapi samt kunne være et medmenneske. Alltid konstant utvikling i faget, alltid noe nytt å lære og store forskningsmuligheter.

Hva førte til at du bestemte deg for å jobbe som forsker?

– Nysgjerrighet, ønske om å finne ut hvorfor og hvordan. De fleste av mine forskningsprosjekt har direkte utspring i problemstillinger jeg har møtt i min kliniske hverdag. Eksempelvis ble nevroendokrint karsinom studiene startet på grunn av at jeg ikke fant studier og tilstrekkelig kunnskap som jeg kunne bruke for å gi behandling til mine pasienter som fersk overlege.

Hva er dine arbeidsoppgaver? Hvordan ser en typisk arbeidsdag ut?

– Mandag og tirsdag er satt av til



Sykehusene må legge til rette for å ivareta forsker-initierte studier.

forskning. Onsdag har jeg poliklinikk der jeg møter pasienter med nevroendokrine neoplasmer og pasienter med metastatisk kolorektal cancer. Jeg er videre tilstede ved de ukentlige MDT møtene der vi diskuterer pasienter med rectum cancer og pasienter med levermetastaser. Torsdag og fredag gjør jeg litt av hvert, alt fra doseplaner, sengepostarbeid, vurdering av ekstra pasienter ved poliklinikken til søknadshåndtering. Mange spørsmål å svare på (orakel funksjon sier de ...)

Ser du endringsmuligheter ved sykehuset som kunne gjøre arbeidsdagen bedre?

– Bedre logistikk støtte! Arbeid vi gjør som ikke krever onkolog kompetanse kan overtas av andre faggrupper: sekretær, sykepleier etc.

Hvor ser du de største fremtidige utfordringer for landets kreftavdelinger?

– Det faktum at det blir flere og flere eldre kreftpasienter er utvilsomt en stor utfordring. Vi vet ikke hvordan eller om denne voksende pasientgruppen skal behandles. Vi har mer behandling å tilby, men dette innebærer også økt toksisitet.

– Videre er det en alvorlig bekymring at det er blitt så vanskelig for klinikere som vil drive forsker-initierte studier.

Legemiddelutprøving dominerer og gjør at mange viktige forskningsspørsmål ikke blir avklart. Den kliniske hverdag er blitt så travel at det ikke er tid til forskning. Forskningsmidler går i hovedsak til ren basalforskning (viktig – men ikke løsningen på alt) samt at reguleringer med Statens Legemiddelverk og ClinicalTrials.gov har blitt ekstremt omfattende. Sykehusene må legge til rette for å ivareta forsker-initierte studier.



Halfdan Sørbye

Har du tid til noen fritidsinteresser?

For tiden er min fritid dominert av transportering av 10- og 12 åringene mine, men hvis tid lytter jeg gjerne til klassisk musikk eller driver friluftsliv og trening.

Yndlingsbok/-forfatter:

Bunken med faglitteratur og handlingsplaner som skal/burde leses dreper mye av overskuddet til å lese annet. Men rystende leseopplevelse i sommer: *The Shape We're In: How Junk Food and Diets are Shortening Our Lives* by Sarah Boseley.

Yndlingsband/-musikk: Prokofiev, Bach og opera. Salsa om dansing er mulig.

Noe du har lyst å si til landets kommende onkologer?

Det å jobbe som onkolog er en fascinerende jobb. Det er alltid noe nytt å lære, og du gjør alltid noe meningsfullt i løpet av arbeidsdagen. Man vokser hele tiden faglig og som menneske. Det er en vanskelig balanse mellom jobb og privatliv, så pass på deg selv og sørg for å ha noe som fyller på utenfor jobben. Forskning gjør at du får to ben å stå på, og når den kliniske hverdag er litt tung har du forskningsverdenen som et inspirerende fristed.

Annonce

Annonce

«Cisplatin-sommeren» ved Radiumhospitalet 1978

Et dramatisk paradigmeskifte innen (testikkel-) kreft-behandlingen i Norge



Av Olbjørn Klepp, klinisk gammelnekolog, prof emeritus

Testikkelkreft var en hyppig dødsårsak for unge, norske menn

Gjennom 1960- og 70-tallet var antall tilfeller av testikkelkreft sterkt stigende i Norge, både på grunn av biologisk betinget insidens-økning av (fortsatt) ukjent årsak, og det sterkt økende antall unge menn som følge av baby-boomingen i etterkrigs-årene. Litt over halvparten døde av sykdommen, oftest få år etter diagnosen. Non-seminom, med median-alder for debut omkring 25 år, hadde spesielt alvorlig prognose. Testikkelkreft var faktisk den somatiske sykdoms-diagnose som hyppigst/minst sjelden var anført som dødsårsak hos norske menn mellom 18 og 30 år på den tiden.

Gjennom hele 1970-tallet fikk de fleste (90 %) norske menn med testikkelkreft behandling ved Radiumhospitalet. Bakgrunnen var utstrakt bruk av profylaktisk og salvage-stråleterapi med høyvoltage-utstyr, samt etter hvert noe bruk av den tids kjemoterapi. Særlig ved rene seminomer kunne man se gode remisjoner ved cyklofosfamid, - bl a brukt for skrumpling av bestrålt volum ved de utbredte lymfeknutemetastaser man ofte så den gangen.



Entusiastisk støtte fra avdelingssjef, prof Herman Høst, oversykepleier Brynhild Bakken og alle ved sengepost 2C, Radiumhospitalet 1978. Mørkere versjon av artikkelforfatteren til hø i bildet.

Etter hvert ble det dokumentert brukbar terapeutisk effekt (etter den tids målestokk..) av andre cytostatika ved germinalcellesvulster, -som metotrexat, actinomycin D, mitramycin, vinblastin, bleomycin, doxorubicin, både i monoterapi og i forskjellige kombinasjoner. Så vidt jeg vet, var post partum choriocarcinom hos kvinner den første solide kreftsykdom som i enkelte tilfelle kunne varig kureres via kjemoterapi. I perioden medio 74 til medio-78 benyttet vi ved Radiumhospitalet en kombinasjon av Cosmegen (act D), Adriamycin (tidlig betegnelse for doxorubicin), Oncovin (vincristin) og Sendoxan (cyklofosfamid), med forkortelsen CAOS ved disseminert testiscancer. Dette regimet var for øvrig utprøvet som Cy-VA-Dact i internasjonale sarkom – miljøer.

Fase-II-resultater for 43 pasienter behandlet med dette kjemoterapi-regimet (O. Klepp et al, Cancer 1977 Aug; 40(2):638-46) var faktisk blant de responsdata for testiscancer (73% RR, 33% CR, stipulert 10 -15% kurasjonsrate) oppnådd før cisplatin – epoken. Publikasjonen var kanskje medvirkende til at Radiumhospitalet var blant de europeiske sentra som først fikk tilgang til cisplatin. Ellers var intensiv kombinasjon av vinblastin og kontinuerlig infusjon av bleomycin blant de mest effektive og brukte kjemoterapi-regimer internasjonalt ved testiscancer medio 1970-dekaden.

Cisplatin, -reddet av gongongen

Den tankevekkende bakgrunns-historien for cis-diamminedichloroplatinum II bør være kjent for alle onkologer. Man fant på slutten av 1960-tallet at likestrøm sendt gjennom cellekulturer hemmet celledelingen, og trodde først dette var en interessant effekt av elektron-strømmen som sådan. Videre forskning viste at platina-elektroderne avgav cytotoxiske salter. Utprøving i dyreforsøk indikerte meget lovende effekt på aggressive svulster, men de første fase I og fase II forsøk hos kreftpasienter viste skuffende dårlig terapeutisk effekt og uttalte bivirkninger, spesielt nyre-toksisitet. Cisplatin var derfor i ferd med å bli skrottet som et av de mange lovende-i-dyreforsøk-men ubrukelig-som-kreftmedisin-hos-mennesker, som utprøvende onkologi er sørgelig full av. I absolutt siste liten kom så fase-I resultater av cisplatin monoterapi gitt som sistelinje-behandling til unge menn med disseminert testiscancer. De unge menn hadde bedre toleranse for bivirkninger av cisplatin enn fragile, eldre pasienter med «vanlige, dødelige kreftsykdommer». Ni av 11 pasienter med testiscancer responderte, herav tre med CR. (Higby DJ et al, Cancer 33:1219-25, 1974).

Cisplatin var ikke patentbeskyttet, og relativt enkelt å syntetisere. En rekke sentra «kastet seg rundt» med fase-I og fase II utprøving av cisplatin kombinert med andre cytostatika hos menn med avansert testiscancer.

Utover i 1976 publiserte flere grupper oppløftende resultater, før Larry Einhorn fikk ut sin første, og senere mest kjente fase II publikasjon med det som senere ble kalt «Einhorn-regimet», - kombinasjon av cisplatin, vinblastin og bleomycin, - primært kombinert med immunterapi med BCG scarifikasjon, som var på moten den gang. Han presenterte respons rate på 100 %, og 90 % komplett respons rate hos 20 evaluerbare pasienter (Einhorn LH, Donohue JP, J Urol. 1977 Jan; 117(1):65-9).

Einhorn hadde presentert preliminnære data som foredrag /abstracts i 1975-76. Den første reaksjon (også hos undertegnede...) var selvsagt at «This is too good to be true..!». Ganske raskt så heldigvis erfarne klinikere at det hadde skjedd et stort gjennombrudd i kjemoterapi av solide svulster, riktignok for en tumorform med spesiell biologi. Resultatene var så åpenbart gode, at cisplatin som tillegg til andre cytostatika aldri gjennomgikk klassisk randomisert fase III utprøving, Vel og merke har senere utvikling av cisplatin-baserte kombinasjonsregimer i stor grad vært basert på fase III studier, - f eks hva gjelder antall kurer, og bruk av etoposid i stedet for vinblastin sammen med cisplatin og bleomycin. Og det hører med til historien, at nye fase II studier, med tilstrekkelig hydrering, viste bra terapeutisk effekt av cisplatin ved flere tumorformer man i første utprøvsrunde hadde avskrevet som resistente.

Radiumhospitalet primo 1978

Vi forsto at cisplatin var et wonder drug ved testiscancer. Vi fikk entusiastisk støtte fra avdelingssjef professor Herman Høst for å ta det i bruk snarest mulig. Det var imidlertid frustrerende vanskelig å få tak i medikamentet i Europa. Cisplatin var ikke patentbeskyttet (utviklet i regi av National Cancer Institute (NCI), USA). Vi innledet forhandlinger med et polsk farmasifirma (bak Jernteppet, den gang..), som lovet å syntetisere medikamentet dersom vi donerte dem et halvt kg platina metall! Jeg tror faktisk at vi hadde fulgt opp dette, dersom vi ikke etter vinteren 1978 fikk lovnad om tilgang på cisplatin via NCI. I påvente av leveransen, som ble flere måneder forsinket, akkumulerte det seg over 20 unge menn med til dels hyperavansert testiscancer ved Radiumhospitalet,



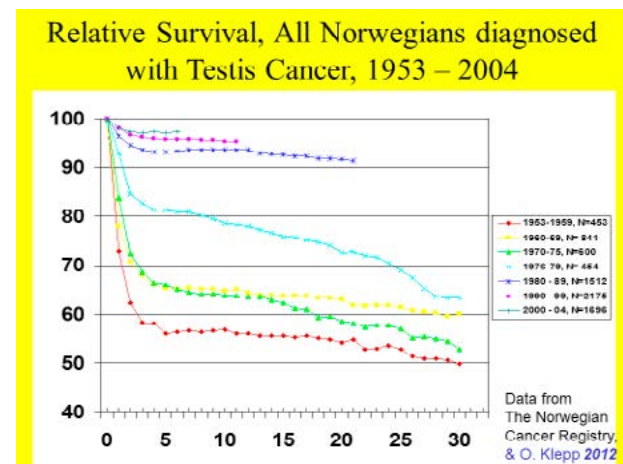
En av de første cisplatin-infusjonene i Norge, mai 1978. Medikamentet var billig, men administrasjon og pleie meget ressurskrevende.



Larry Einhorn og Giovanni Pizzocaro, under Lugano-møtet 1979, som inspirerte til SWENOTECA.

og som progredierte tross alle tilgjengelige knep. Herunder total lungebestråling og alt annet vi i desperasjon og kreativitet kunne hente i bunnen av onkologiens verktøykasser. Vi sto formelt sett mye friere den gang enn under dagens strenge medisinske regelstyring. Og flere holdt seg så vidt i live, uker og måneder på overtid.

Disse unge menn, mange småbarns-foreldre, ble forståelig desperate i påvente av vidundermidlet alle håpet på. Jeg var ass overlege ved den nye sengepost 2C, som var spesialbygget for intensiv kjemoterapi. Vi fikk helhjertet støtte i arbeidet for å implementere cisplatin, fra avdelingsledelsen (Herman Høst og Arne Foss Abrahamsen), LIS-leger (Stein Kvaløy, Steinar Aamdal og andre) og ikke minst engasjerte kreftsykepleiere ved sengeposten. Det gode renome Radiumhospitalet og professor Høst hadde internasjonalt, samt vårt medlemskap i Early Clinical Trials Group i EORTC, var nok medvirkende til at vi kom høyt på prioriteringslisten for cisplatin.



Kurvene (vist under Onkologisk Forum 2012.) illustrerer kvantespranget i prognose etter introduksjon av cisplatin-basert kjemoterapi i Norge 1978. Samt at læringskurven for oss uro-onkologer fortsatte også i årene etterpå.

Den første, etterlengtede cisplatin-pakke ankom sent på ettermiddagen 16. mai 1978. Vi fant det ikke opportunt å starte de to første CVB-kurene før morgenen 18/5, - men så braket det virkelig løs. CVB-kurene krevde intensiv hydrering og løpende overvåking, var ekstremt emetogent (lenge før effektive antiemetika) og svært ressurskrevende å overvåke for leger og sykepleierne. På sensommeren 1978 hadde vi ansvaret for hele 36 unge menn med vital indikasjon for CVB kjemoterapi for avansert testiscancer, herav 28 med progresjon tross all annen, tidligere prøvet kjemoterapi.

Det ble en hypertravel, men også meget givende cisplatin-sommer på sengepost 2C i 1978. Dette var i Gode(?) Gamle Dager, da tjenesteplaner og overtids-føring i beste/verste fall var tentative. Vi opplevde at nesten alle pasienter med langtkommet testiscancer responderte, ofte med utrolig raske og primært gode remisjoner. Men også dramatiske komplikasjoner som pneumothorax eller fatal leverblødning, fordi det gikk hull på metastaser under nekrose. Samt selvsagt paralytisk ileus (vinblastin-indusert), bleomycin-lunger, sepsis, overhydrering/elektrolytt-forstyrrelser etc etc. I langt større grad enn nå, kunne vi ha pasientene hospitalisert i avdelingen også en tid mellom kurene. Men det ble også en del dramatiske akutte, og iblant fatale bivirkninger etter hjemkomst til hjem og lokalsykehus, fra Lindesnes til Nordkapp..

Utover høsten-78 begynte også residivene å komme, først og fremst blant de 28 som hadde vært gjennom en rekke forskjellige regimer med kjemoterapi og stråleterapi før CVB. På lang sikt var det vel 8 av de 28 som ble varig kurert, Av de mange som fikk CVB som primær kjemoterapi, så vi etter hvert at majoriteten (70-80%) kunne helbredes, tross utbredt metastatisk sykdom.

Via Early Clinical Trials Group i EORTC var vi blant annet med på første internasjonale fase II-utprøving av etoposid monoterapi ved

testiscancer, hos de som progredierte tross CVB. Etoposid erstattet som kjent senere vinblastin, til de mer effektive, og mindre toksiske BEP-kurer, som fortsatt er første linje standard kjemoterapi ved testiscancer.

Under et viktig europeisk møte omkring behandling av testiscancer i Lugano sommeren 1979, ble Sophie Fosså, Eva Cavallin Ståhl, Pelle Flodgren (Lund i Sverige) og undertegnede inspirert til å starte planlegging av det som senere ble svensk-norsk testiscancergruppe, SWENOTECA. Dette utviklet seg til et meget verdifullt faglig samarbeids-nettverk for testiscancer-ansvarlige onkologer og urologer i de to land. Klinisk og vitenskapelig fikk SWENOTECA svært positiv effekt, ikke minst i å samle pasient-materialer og multisenter-erfaring innen uro-onkologi under og etter den viktige overgangs-periode fra ekstrem sentralisering, til regionalisering og etter hvert fornuftig grad av spredning av onkologien i Norge. Ikke minst grunnet den iherdige forskningsmessige innsats fra Sophie Fosså, har norske studier omkring testiscancer gitt viktig impact også internasjonalt sett.

Clondyke-prisingen av kreftmedisiner ikke bærekraftig

Vi som fikk oppleve dette store fremskrittet innen kjemoterapi av en solid, aggressiv kreftsykdom sommeren -78, fikk en livslangt virkende infusjon av optimisme for onkologiens muligheter. Vi ser nå konturene av lignende kvantesprang ved nye, sofistikerte former for immunterapi og målretta kjemoterapi. Desto mer frustrerende må det være for dagens klinikere å ikke kunne ta veldokumenterte, lovende kreftbehandlinger i tidlig bruk, av rent økonomiske årsaker.

Det er inderlig å håpe at onkologer, offentlige helsemyndigheter og sykeforsikringsselskaper i Norden, Europa, Canada og USA skaper en felles front mot den Wild West råkapitalisme som nå preger farmasøytisk industri sin prising av nye kreftmedisiner. Alle innser at dagens prisnivå ikke er bærekraftig hverken for offentlig eller privat finansiert kreftbehandling. Og at noe lavere, bærekraftig pristilbud til det enorme volum av kreftpasienter som kan og bør hjelpes, totalt sett vil gi industrien bedre refusjon av utviklingskostnader og et sikrere aksjeutbytte enn dagens Clondyke-filosofi om «grab it when you find it»..

En viktig faktor bak den raske implementering av ressurskrevende kreftbehandling vi gjennomførte ved Radiumhospitalet cisplatin-sommeren 19878, var helhjertet entusiasme og støtte fra gode, klinisk orienterte og motiverte avdelingsledere. Som i større grad enn dagens norske helsesjefer hadde opprettholdt direkte pasient-kontakt og ansvar via poliklinikk-tjeneste og visitt-runder. Og derved med egne øyne og hjerter opplevde hvor mye forlenging av leve-utsikter og nytt potensiale for kurasjon betyr for våre medmennesker. Dagens bekymringsfulle blanding av sendrektig, tildels irrelevante beregning av QALY's, foretatt av helse-økonomer uten hands-on erfaring med klinisk kreftforskning, rå-kapitalistisk prising fra industrien, boostet av MVA i Norge, samt skifte av hovedfokus til budsjett mer enn fag for de onkologer som avanserer lengst administrativt, gjør at cisplatin-sommeren 1978 nok vil fremtre som en nostalgisk skrøne for dagens kreftleger.

NOF Fagstipend 2016



NOF har avsatt 200.000 kr til stipend for deltakelse ved ulike konferanser, kongresser, kurs eller for hospitering ved annen institusjon.

NOF dekker inntil 15.000 av dokumenterte utgifter til kursavgift, reise og opphold*.

Søknaden skal inneholde navn, stilling, arbeidssted, opplysninger om formålet og estimert kostnadsoversikt. Stipendet utbetales innen 3 måneder etter reisen etter innsendt reiseregning med kvitteringer.

Det forventes at de som får tildelt fagstipend bidrar som foredragsholder ved NOF-arrangement eller med artikkel/referat i Onkonytt.

*Reise og opphold dekkes etter retningslinjer fra legeforeningens fond III: "Utgifter til overnatting refunderes med inntil kr 950 per natt innenlands, og inntil kr 1100 for overnatting i utlandet. Rimeligste reisemåte skal benyttes. Drosje refunderes kun i særskilte tilfeller. Diettutgifter refunderes ikke."

NOF inviterer sine medlemmer til å søke fagstipend innen 31. januar 2016.

Tildeling i løpet av februar. Søkere som ikke har fått NOF-stipend de siste 2 år blir prioritert.

Søknaden sendes til NOF ved styremedlem Arne Berg: arne.stenrud.berg@gmail.com og vil bli vurdert fortløpende.



Annonse

Annonse

Årets Onkolog 2016



NOF inviterer til nominering Årets Onkolog 2016

Prisen, som skal deles ut av NOF ved hvert årsmøte, gis til en onkolog eller lege under spesialisering i onkologi, som på en eller annen måte har utmerket seg gjennom klinisk praksis og/eller god forskningsinnsats og/eller på en annen måte gitt et viktig bidrag til det onkologiske fagfeltet i Norge. Det legges vekt på at kandidaten har bidratt til å skape et godt arbeidsmiljø. Kandidaten må være medlem i NOF.

Aktuelle kandidater med begrunnelse for forslaget meldes inn til NOF ved styreleder Stein Sundstrøm.

Prisen vil bli delt ut på Onkologisk Forum 2015 og består av kunst til en verdi av 10.000 kr pluss diplom.

Fristen for innmelding er 01.10.2016.

Innmelding sendes til NOF ved styreleder Stein Sundstrøm:
stein.sundstrom@stolav.no

Annonse

Annonse